



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



UNIVERSITE de TLEMCEM

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers

Département de Biologie

Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et d'Immunologie W04144100

MEMOIRE

Présenté par

BENKADDOUR DOUAA et DAHANE SOUMIA

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Immunologie

Thème

**Effet inhibiteur du delta-tocophérol sur la sous-unité catalytique
du phosphoinositide 3-kinase alpha (PI3K α) lors du cancer**

Soutenu le 26 juin 2023, devant le jury composé de :

Présidente	BENMANSSOUR Souheila	MAA	Université de Tlemcen
Encadrant	MILIANI Maroua	MCB	Université de Tlemcen
Examinatrice	NOUARI Wafa	MCB	Université de Tlemcen

Année universitaire 2022/2023

Résumé

Le cancer est une maladie complexe caractérisée par des modifications hautement dynamiques du génome et une prolifération cellulaire incontrôlée. Cependant, il a été observé que la protéine phosphatidylinositol 3-kinase alpha (PI3K α) présente un dysfonctionnement au sein des cellules tumorales. Cette protéine est impliquée dans la voie de signalisation PI3K/AKT, qui est fréquemment surexprimée dans de nombreux types de cancer, et joue un rôle crucial dans la croissance et la survie des cellules cancéreuses. Par ailleurs, des recherches récentes menées sur des modèles animaux ont démontré que la vitamine E, ainsi que les mélanges de gamma-tocophérol et delta-tocophérol (δ -tocophérol), présentent des propriétés anticancéreuses.

Dans cette étude, nous avons examiné l'effet inhibiteur du delta-tocophérol sur la sous-unité catalytique PI3K α en utilisant une approche de Docking moléculaire. Le programme ArgusLab a été utilisé pour mener l'étude de Docking moléculaire, tandis que la visualisation a été effectuée à l'aide de Discovery Studio. Les structures des protéines et du ligand ont été obtenues à partir des bases de données PDB et PubChem respectivement. La modélisation et la minimisation énergétique du delta-tocophérol ont été réalisées à l'aide de Chem3DUltra.

Les résultats de la simulation démontrent que le δ -tocophérol a une affinité élevée présente une forte affinité pour la sous-unité catalytique PI3K α , avec des énergies de liaison très faibles. Ces observations sont expliquées par la présence d'interactions hydrophobes, telles que des interactions pi-hydrophobes et alkyles hydrophobes, qui indiquent une forte liaison entre le δ -tocophérol et la sous-unité catalytique de la protéine. Ces résultats suggèrent que le delta-tocophérol pourrait être un inhibiteur potentiel de la protéine PI3K α dans le contexte du cancer.

Mots clés : phosphatidylinositol 3-kinase alpha PI3K α , delta-tocophérol, Docking moléculaire, inhibiteur, cancer

Abstract

Cancer is a complex disease characterized by highly dynamic genome changes and uncontrolled cell proliferation. However, the protein phosphatidylinositol 3-kinase alpha (PI3K α) has been observed to malfunction within tumor cells. This protein is involved in the PI3K/AKT signaling pathway, which is frequently overexpressed in many types of cancer, and plays a crucial role in the growth and survival of cancer cells. Furthermore, recent research conducted in animal models has shown that vitamin E, as well as mixtures of gamma-tocopherol and delta-tocopherol (δ -tocopherol), exhibit anti-cancer properties.

In this study, we have examined the inhibitory effect of δ -tocopherol on the PI3K α catalytic subunit using a molecular docking approach. The ArgusLab program was used to conduct the molecular docking study, while visualization was performed using Discovery Studio. Protein and ligand structures were obtained from PDB and PubChem databases respectively. Modeling and energy minimization of δ -tocopherol was performed using Chem3DUltra.

Simulation results demonstrate that high affinity δ -tocopherol present strong affinity for the PI3K α catalytic subunit, with very low binding energies. These observations are explained by the presence of hydrophobic interactions, such as pi-hydrophobic and hydrophobic alkyl interactions, which indicate a strong binding between δ -tocopherol and the catalytic subunit of the protein. These results suggest that delta-tocopherol could be a potential inhibitor of the PI3K α protein in the context of cancer.

Key words: phosphatidylinositol 3-kinase alpha PI3K α , delta-tocopherol, molecular docking, inhibitor, cancer

ملخص

السرطان مرض معقد يتميز بتغيرات جينومية ديناميكية للغاية وتكاثر الخلايا غير المنضبط. مع ذلك ، فقد لوحظ أن بروتين فوسفاتيديلينوسيتول 3-كيناز ألفا (PI3K α) يعاني من خلل داخل الخلايا السرطانية. يشارك هذا البروتين في مسار إشارات PI3K / AKT ، والذي يظهر بشكل مفرط في كثير من أنواع السرطان ، ويلعب دورًا حاسمًا في نمو الخلايا السرطانية وبقائها على قيد الحياة. علاوة على ذلك ، أظهرت الأبحاث الحديثة التي أجريت على نماذج حيوانية أن فيتامين E ، إلى جانب خليط من جاما توكوفيرول و دلتا توكوفيرول (δ -tocopherol) ، تظهر خصائص مضادة للسرطان.

في هذه الدراسة ، قمنا بالتحقيق في تأثير المثبط لدلتا توكوفيرول على الوحدة الفرعية التحفيزية PI3K α باستخدام نهج الالتحام الجزيئي. تم استخدام برنامج ArgusLab لإجراء دراسة الالتحام الجزيئي ، بينما تم إجراء التصور باستخدام Discovery Studio تم الحصول على هياكل البروتين والربطة (ligand) من قواعد بيانات PDB و PubChem على التوالي. تم إجراء النمذجة وتقليل الطاقة في دلتا توكوفيرول باستخدام Chem3DUltra.

تظهر نتائج المحاكاة أن التقارب العالي δ -tocopherol يُظهر تقاربًا كبيرًا للوحدة الفرعية التحفيزية PI3K α ، مع طاقات ربط منخفضة جدًا. يتم تفسير هذه الملاحظات من خلال وجود تفاعلات كارهة للماء ، مثل تفاعلات pi-hydrophobic و hydrophobic alkyl ، والتي تشير إلى ارتباط قوي بين δ -tocopherol والوحدة التحفيزية للبروتين. تشير هذه النتائج إلى أن δ -tocopherol يمكن أن تكون مثبطًا محتملاً لبروتين PI3K α في سياق السرطان.

الكلمات المفتاحية: فوسفاتيديلينوسيتول 3-كيناز ألفا PI3K α ، دلتا توكوفيرول ، الالتحام الجزيئي ، المانع ، السرطان

REMERCIEMENT

Nous remercions tout d'abord Allah tout puissant, pour nous avoir donné la force et la patience, la santé et la volonté pour réaliser ce modeste travail. Car l'homme propose mais Dieu dispose.

Nous adressons nos plus profonds remerciements, nos sincères gratitudes à Mm Miliani Maroua maitre de conférences B au département immunologie Université Abou Bekr Belkaid-Tlemcen, pour avoir accepté de diriger ce travail, pour son aide, pour sa patience, ses encouragements, son orientation, et ses conseils précieux, ainsi pour l'inspiration et le temps qu'elle a bien voulu nous consacrer et sans qui ce mémoire n'aurait jamais vu le jour.

Nous tenons également à remercier les membres du jury qui nous honorent avec leur assistance pour l'évaluation de ce modeste travail.

Que nos vifs remerciements aillent à Mme BENMANSSOUR Souheila qui nous a fait l'honneur de présider le jury. Nous lui adressons également nos hommages les plus respectueux,

À Mme NOUARI Wafa Qui nous a fait l'immense honneur d'accepter d'être examinatrice de ce mémoire.

Dédicace de BENKADDOUR Douaa

Dieu merci. Je n'aurais pas fait cela sans la grâce de Dieu. Dieu soit loué pour le début et la fin.

C'est avec profonde gratitude et sincères mots , que nous dédions ce modeste travail de fin d'étude

À ma mère MAGHNIA qui a toujours été mon port d'attachement et ma boussole, merci pour ton amour inconditionnel, ton dévouement et ton soutien inébranlable. Tu as été la lumière qui a éclairé mon chemin dans les moments sombres et tu as toujours cru en moi, même lorsque je doutais.

A mon père ATHMEN qui m'a appris l'importance du travail acharné, de la persévérance et de l'honnêteté, je suis reconnaissante pour tes conseils avisés et ton soutien sans faille. Tu m'as inspiré à viser plus haut et à poursuivre mes rêves. Je te suis infiniment reconnaissante pour ton soutien indéfectible, ta confiance en moi et ton amour.

A mon frère Aymen pour l'amour qu'il me porte, merci pour votre soutien constant, votre humour contagieux et votre présence.

A toute ma famille avec tous ses membres, merci pour votre soutien constant et votre amour

À tous mes amis, merci pour les beaux souvenirs et les moments inoubliables. Tout l'amour à vous

à mon binôme SOUMIA qui est devenue une amie chère et une collaboratrice talentueuse, merci pour notre collaboration fructueuse et notre amitié. Tu as été une source d'inspiration et de motivation pour moi tout au long de ce parcours.

Au-delà des noms cités, il existe un cercle précieux de personnes qui ont joué un rôle significatif dans mon parcours. Je vous exprime ma reconnaissance pour votre présence et votre soutien qui ont marqué positivement ma vie.

DOUAA

Dédicace de DAHANE Soumia

Grâce à Dieu Tout-Puissant, nous dédions cet humble travail à tous ceux qui nous ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail de recherche, en particulier mes chers parents.

A ma très chère père et mère : Merci pour votre amour, vos encouragements votre générosité, vos conseils et vos sacrifices sans fin Je suis ici aujourd'hui grâce à vous.

Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour dont ils cessent de me combler, que dieu leur procure bonne santé et longue vie.

A mes chers sœurs et frères pour leur aide et support incessants.

A ma chère binôme Douaa et sa famille. A tous mes amis et proches, qui ont partagé avec moi des moments inoubliables de joie et de bonheur.

Puisse dieu, le tout puissant, vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheur.

SOUMIA

Table des matières

Résumé

Abstract

ملخص

Avant-propos

Table des matières

Liste des figures

Liste de tableaux

Liste des abréviations

Introduction

Chapitre 1. Revue de la littérature

I. Cancer et Immunité anti –tumorale

I. 1. Historique et généralité

I.2. Cancer

I.3. Cancérogenèse

I.3.1. Phase d'initiation

I.3.2. Phase de promotion

I.3.3. Phase de progression

I.4. Immunité antitumorale

I.5. Immunosurveillance

I.6. Immunoédition (Immunoediting)

I. 6.1. Étapes de l'immunoédition

II. Protéine PI3K alpha

II.1. PI3K

II.2. Structure chimique de la protéine PI3K α

II.3. Rôle de la protéine PI3K α

II.4. Voie de signalisation PI3K/Akt

II.4.1. Cas normale

II.4.1. Cas de cancer

II.5. PI3K/Akt et le cycle cellulaire

III. Vitamine E

III.1. Structure chimique de la vitamine E

III.2. Propriétés physico-chimiques

III.3. Sources alimentaires de la vitamine E

III.4. Fonction anticancéreuse de la vitamine E

III.4.1. Fonction antiproliférative

III.4.2. Impact de la vitamine E sur la signalisation cellulaire

IV. Docking

IV.1 Description

IV.2. Intérêt du Docking

IV.3. Algorithmes de recherche

IV.4. Types de Dockings moléculaires

IV.4.1. Rigide

IV.4.2. Flexible

IV.4.3. Semi-flexible

IV.5. Outils

IV.6.1. Récepteur

IV.6.2. Ligand

IV.6.3. Bases de données Docking moléculaire (Molecular Docking databases)

IV.6. Scoring

IV.7.1. Principe de scoring

IV.7.2. Fonction

Chapitre 2. Matériels et méthodes

I. Matériels

I.1. Micro-ordinateur

I.2. Logiciels (programmes)

I.2.1. ChemSketch

I.2.2. ArgusLab

I.2.3. Discovery Studio

I.2.4. ChemDraw Office Ultra 2004

I.3. Banques de données

I.3.1. « PDB » (Protein Data Bank)

I.3.2. « PubChem »

II. Méthode

II.1. Préparation de la protéine

II.2. Préparation de ligand

II.3. RMSD

II .4. Règle de 5 de Lipinski

II .5. Docking moléculaire

Chapitre 3. Résultats et discussion

I. Résultats

I.1. Fiabilité du programme ArgusLab

I.2. Test RMSD

II. Etude des interactions « Inhibiteurs-protéine »

II.1. Application de la règle de Lipinski

Chapitre 4. Conclusion

Chapitre 5. Références bibliographiques

Liste des figures

Figure 1.1. Caractéristiques du cancer

Figure 1.2. Cancérogenèse

Figure 1.3. Étapes de la cancérogénèse

Figure 1.4. Immunoediting du cancer (La théorie des 3E)

Figure 1.5. Phase d'élimination du processus d'immunoédition du cancer

Figure 1.6. Phase d'équilibre de l'immunoediting du cancer

Figure 1.7. Phase d'échappement de l'immunité antitumorale

Figure 1.6. Structure de la protéine PI3K α

Figure 1.7. Voie de signalisation PI3K/AKT

Figure 1.8. Structure chimique de la vitamine E

Figure 1.9. Sources naturelles de tocotriénol et tocophérol

Figure 1.10. Mécanismes de régulation de la protéine kinase C (PKC) par la vitamine E

Figure 1.11. Docking de deux molécules

Figure 1.12. Intérêt du Docking

Figure 1.13. Programmes de Docking

Figure 1.14. Docking rigide

Figure 1.15. Docking rigide et docking flexible

Figure 1.16. Docking récepteur-ligand

Figure 1.17. Principe du scoring

Figure 1.18. Fonction du score

Figure 2.19. Présentation de la protéine PI3K alpha (4A55)

Figure 2.20. Présentation de la protéine PI3K alpha (3HHM)

Figure 2.21. Présentation de la protéine PI3K alpha (4JPS)

Figure 3.22. Structure 2D de (2R)-2,8-diméthyl-2-[(4R,8R)-4,8,12-triméthyltridécy]-3,4-dihydrochromén-6-ol (Delta-tocophérol) modélisé par logiciel ChemSketch

Figure 3.23. Interaction entre site actif et le ligand (Delta-tocophérol) par Discovery Studio.

Figure 3.24. Mode d'interaction du delta-tocophérol avec le site actif de la PI3K alpha (Diagramme 2D)

Figure 3.25. Interaction entre le ligand (Delta-tocophérol) et la liaison pi hydrophobe (colorée en jaune).

Figure 3.26. Interaction entre le ligand (Delta-tocophérol) et la liaison Alkyl hydrophobiques (colorée en vert).

Figure 3.27. Interactions entre Delta-tocophérol et la liaison Mixed Pi/Alkyl hydrophobique (colorée en blue)

Liste des tableaux

Tableau 1. Codes PDB des complexes « PI3K α -inhibiteur » avec leur résolution.

Tableau 2. Calculations de Docking (ligand-interaction).

Tableau 3. Codes PDB de complexe « p110alpha en complexe avec p85alpha et PIK108-inhibiteur » avec Leur score ΔG .

Tableau 4. Dix meilleures poses par Docking moléculaire.

Tableau 5. Types d'interactions entre site actif et le ligand

Tableau 6. Résultats de la règle de Lipinski sur Delta-tocophérol

Liste des abréviations

Å	Angström
ADN	Acide Désoxyribonucléique
BCL2	B-cell lymphoma 2
BAX	BCL2 Associated X
CD8+T cell	Cytotoxic T lymphocyte
CD4+T cell	T helper lymphocyte
CTD	Le domaine C-terminal
CTLA4	Cytotoxic T-lymphocyte associated antigene-4
CMH I	Complexe majeur d'histocompatibilité de classe I
CD8	Cluster de différenciation 8
CD4	Cluster de différenciation 4
CSD	Cambridge Structural Database
DC	Dendritic cell
EM	Minimisation de l'énergie
FAS	Récepteur de mort de surface cellulaire FAS
IFN	Interféron
IL	Interleukine
IDO	Indolamine2, 3dioxygenase
INPP4B	Inositol poly phosphate 4phosphatase de type II
kDa	Kilo Dalton
LogP	Coefficient de partage Eau/Octanol
LDL	low density lipoprotein
MØ	Macrophage
MDC1	Médiateur de la protéine 1 du point de contrôle des dommages à L'ADN
MD	dynamique moléculaire (MD)

NK	Natural killer
NKT cell	Natural killer T
NKG2D	Natural killer Group2D
Nrf2	Nuclear factor like 2
NF-κB	Nuclear factor-kappa B
NCBI	National Center for Biotechnology Information
NIH	National Institutes of Health
oxLDL	Oxydée de faible densité
PD1	Programmed cell death
PKC	Protéine kinase C
PKB	Pprotéine kinase B
PP2A	Protéine phosphatase 2
PHLPP1	PH domain and leucine rich repeat protein phosphatase
PI3k	Phosphatidylinositol-3-kinase
PI3Kα	Phosphatidylinositol-3-kinase alpha
PI3kβ	Phosphatidylinositol-3-kinase bêta
PI3kδ	Phosphatidylinositol-3-kinase delta
PI3Kγ	Phosphatidylinositol-3-kinase gamma
PDK-1	PI3Kdependent kinase-1
PDB	Protein Data Bank
PIP2	Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate
PIP3	Phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate
PH	Homologie de pléckstrine
PDPK1	Kinase 1 putative 3-phosphoinositide-dépendante
PARP	Poly ADP-ribose polymérase
PD1	Programmed cell death1
PPAR-gamma	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma

PDB	Protein Data Bank
RTK	Récepteur tyrosine kinase
RCPG	Récepteurs couplés aux protéines G
RMSD	Root Mean Square Deviation
ROS	Espèces réactives de l'oxygène
STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3
TRAIL	Tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand
Treg	Lymphocytes T régulateurs
TGF-β	Transforming growth factor beta
TNF	Tumornecrosis factor
TP	Tocopherol
α- TP	Alpha -tocopherol
T-3	Tocotriénol
VLDL	Very low-density lipoprotein
3D	Trois dimensions
$\gamma\delta$ t cells	Gamma delta T cells
13'-COOH	13-carboxychromanol
5-LOX	5-lipoxygénase

Introduction

La voie PI3K-AKT joue un rôle central dans de nombreux mécanismes de croissance, de prolifération et de survie cellulaire (Brotelle and Bay, 2016), et elle est l'une des voies intracellulaires les plus fréquemment surexprimées dans plusieurs cancers humains (Rascio et al., 2021). L'activation constitutive de cette voie PI3K/Akt, due à un dysfonctionnement des isoformes de la phosphoinositide 3-kinase (PI3K), en particulier la protéine PI3K α , conduit au développement et à la survie de divers cancers. Les PI3K α sont des enzymes de la classe IA de la PI3K qui sont impliquées dans l'activation de la sous-unité catalytique, convertissant le Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP2) en second messenger Phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate (PIP3) (Vadas et al., 2011). Des études récentes ont prouvé que les inhibiteurs spécifiques de la PI3K α pourraient être une stratégie plus sûre pour le traitement du cancer (Hennessy et al., 2005). Par ailleurs, de nouvelles preuves démontrent les effets anticancéreux de la vitamine E, ce qui en fait un candidat potentiel pour le traitement du cancer. Par conséquent, plusieurs études seraient nécessaires afin d'évaluer les propriétés anticancéreuses du delta-tocophérol (δ -tocophérol), une isoforme essentielle de la vitamine (Constantinou, Papas et Constantinou 2008).

La modélisation moléculaire est une technique récente permettant de comprendre les phénomènes chimiques et biologiques tels que le mouvement dynamique des molécules et la prédiction qualitative des propriétés moléculaires (Forster, 2002). Elle peut également prédire les interactions entre les ligands et leurs cibles. À cette fin, des outils spécifiques ont été développés, tels que le Docking moléculaire, qui analyse la conformation et l'orientation des molécules au site de liaison des cibles macromoléculaires. Cela s'avère utile en biologie, pharmacie et médecine. En effet, la plupart des principes actifs sont de petites molécules (ligands), qui interagissent avec la cible biologique recherchée (récepteur), généralement de nature protéique, afin d'influencer les mécanismes par lesquels cette protéine est impliquée (Di Muzio, Toti et Polticelli, 2017 ; Zhang, Jang et Nussinov, 2020).

Dans cette perspective, notre objectif est de mener une simulation bioinformatique utilisant le Docking moléculaire afin d'étudier l'effet inhibiteur du delta-tocophérol sur la phosphatidylinositol-3 kinases alpha dans le contexte du cancer.

Chapitre 1

Revue de la littérature

I. Cancer et Immunité anti –tumorale

I. 1 Historique et généralité

Le cancer est un terme connu depuis l'Antiquité et l'une des premières causes de mortalité dans le monde (Topi et al. 2020 ; Yap et al. 2019), et la deuxième cause de mortalité en Algérie (Ben Abdelaziz et al. 2019). Le mot cancer tire son origine du mot grec "karkinos", qui signifie "crabe" par Hippocrate (460-370 avant J-C), considéré comme le père fondateur de la médecine, qui l'utilisait pour désigner les tumeurs carcinomateuses, bien qu'il n'ait pas été le premier à découvrir la maladie. Certaines des premières preuves de cancer des os humains ont été trouvées dans une ancienne momie égyptienne datant d'environ 1600 avant Jésus-Christ, qui est décrite dans le plus ancien document chirurgical connu, le Papyrus Edwin Smith (Platel 2009; SAYS 2009).

Le premier cas documenté de cancer du sein au monde remonte à 1500 av. dans l'Égypte ancienne. Il s'avère qu'il n'y a pas de remède à cette maladie, seulement des soins palliatifs. Les tumeurs malignes superficielles ont été enlevées chirurgicalement de la même manière qu'aujourd'hui (Sudhakar 2009).

I.2 Cancer

Le cancer est une pathologie dans laquelle des cellules anormales prolifèrent de façon désordonnée et peuvent envahir les tissus voisins, ainsi que se métastaser à des zones éloignées du corps. Cette maladie est souvent causée par des mutations dans l'ADN des cellules, qui altèrent la capacité de celles-ci à contrôler leur croissance et leur division (Douglas Hanahan and Weinberg 2011; Helleday, Eshtad, and Nik-Zainal 2014; Sarkar et al. 2013)

Le cancer peut survenir dans n'importe quel tissu ou organe du corps, mais il est le plus souvent observé dans les tissus les plus actifs, tels que les poumons, le sein, le côlon, le rectum, le foie, la prostate, le pancréas et l'estomac. Le développement du cancer est un processus complexe qui implique souvent des perturbations des voies de signalisation

Chapitre 1. Revue de la littérature

cellulaire, des anomalies chromosomiques et des altérations épigénétiques (Douglas Hanahan and Weinberg 2011; Vogelstein and Kinzler 2004).

Les cellules normales subissent une évolution progressive vers un état néoplasique, au cours de laquelle elles acquièrent un ensemble de caractéristiques. Ces caractéristiques sont représentées par six capacités biologiques, Elles comprennent le maintien de la signalisation de croissance, l'évasion des inhibiteurs de croissance, la résistance à la mort cellulaire, l'activation de l'immortalité répliquative, l'induction de l'angiogenèse et l'activation de l'invasion et des métastases (**figure1.1**) (D. Hanahan and Weinberg 2000).

Les avancées conceptuelles de la dernière décennie ont considérablement amélioré notre compréhension des caractéristiques du cancer. En complément à la liste précédente, Hanahan et Weinberg ont ajouté d'autres caractéristiques, telles que la reprogrammation du métabolisme énergétique, l'instabilité du génome, les mutations et le microenvironnement inflammatoire (Douglas Hanahan and Weinberg 2011).

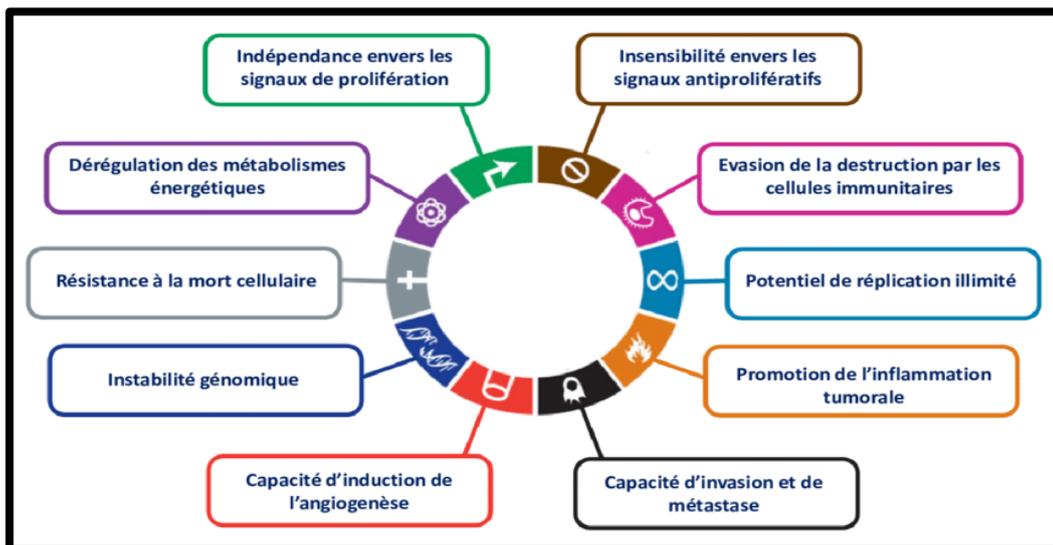


Figure 1.1. Caractéristiques du cancer (Hanahan et Weinberg 2011)

I.3 Cancérogenèse

I.3.1 Phase d'initiation

L'initiation est la première phase de la carcinogenèse. Au cours de cette étape, l'ADN (Acide Désoxyribonucléique) est altéré par un carcinogène génotoxique appelé initiateur. Cette altération ne concerne qu'une seule cellule et elle est irréversible, ce qui rend la cellule

Chapitre 1. Revue de la littérature

immortelle. Les cellules endommagées (initiées) échappent au contrôle normal de la division cellulaire. Les agents génotoxiques initiateurs peuvent être chimiques (les plus nombreux), biologiques (virus, parasites) ou physiques (radiations ionisantes, UV) (B. Vogelstein et Kinzler, 1993). La cellule initiée répond anormalement à son microenvironnement et possède déjà une régulation homéostatique de la croissance perturbée. Cependant, ces changements ont généralement peu de conséquences sur les cellules avant l'étape suivante de la carcinogenèse (**figure1.2**) (Moyret-Lalle et al., 2016).

I.3.2 Phase de promotion

Les cellules initiées acquièrent la capacité de se répliquer de manière autonome, en détruisant les cellules normales et en entraînant la formation de lésions pré-néoplasiques (tumeurs bénignes). La phase de promotion tumorale diffère de la phase d'initiation par plusieurs caractéristiques, notamment par sa réversibilité. En effet, l'arrêt des substances promotrices peut entraîner dans certains cas une régression des lésions précancéreuses (**figure1.2**) (Siddiqui et al. 2015). Les mécanismes impliqués dans le phénomène de promotion tumorale sont encore mal connus. En particulier, la perturbation des mécanismes de signalisation cellulaire due à la surexpression d'oncogènes semble jouer un rôle important. Un autre mécanisme qui permet l'expansion clonale des cellules initiées est l'inhibition de la capacité de communication de cellule à cellule, contournant les mécanismes de régulation des cellules normales (Yamasaki 1991 ; Weinstein 1988 ; Moyret-Lalle et al. 2016) .

I.3.3 Phase de progression

Le stade avancé est caractérisé par la transition des lésions pré-néoplasiques à la néoplasie (tumeur maligne). Cette transition correspond à l'acquisition de l'indépendance de croissance, de l'extension phénotypique de malignité et d'une instabilité génétique de plus en plus marquée. Il s'agit d'une phase qui se prolonge avec le temps, au cours de laquelle les cellules cancéreuses acquièrent progressivement des caractéristiques de plus en plus malignes, notamment des mécanismes biochimiques d'invasion tumorale et de capacité métastatique. En outre, l'accroissement du taux de division cellulaire augmente les risques de mutation. Cette étape est caractérisée par une instabilité génomique massive nécessitant des réarrangements génétiques et/ou chromosomiques, des translocations, des recombinaisons et des amplifications géniques. Des mutations dans des oncogènes et/ou des gènes suppresseurs de

Chapitre 1. Revue de la littérature

tumeurs jouent également un rôle dans cette progression (**figure 1.2**) (Weinstein 1988 ; Moyret-Lalle et al. 2016).

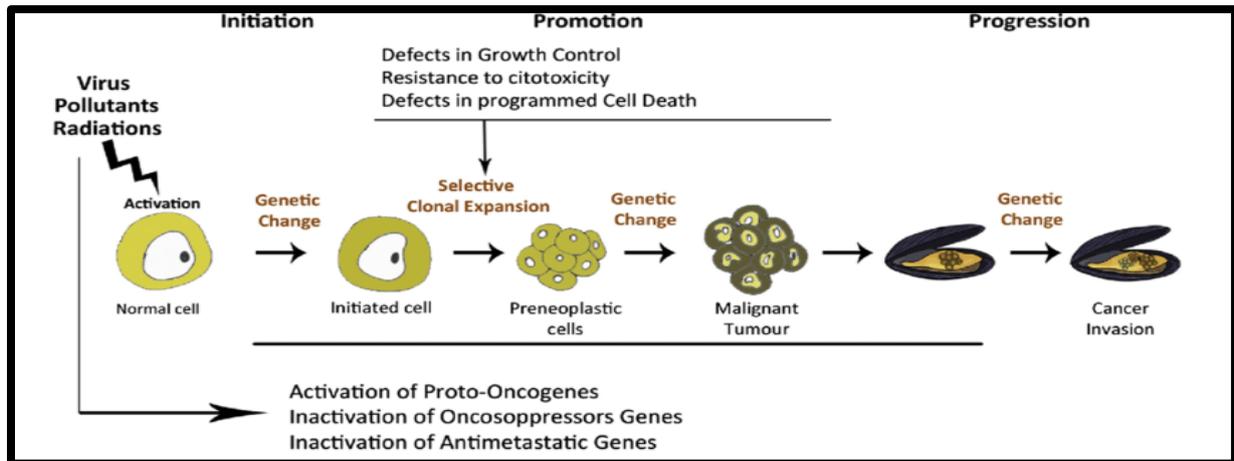


Figure 1.2. Étapes de la cancérogénèse (Carella et al. 2015)

I.4. Immunité antitumorale

Le cancer est une maladie qui implique une dysrégulation du système immunitaire. En effet, le système immunitaire a pour rôle de détecter et d'éliminer les cellules tumorales, mais cette capacité peut être compromise dans le contexte du cancer, ce qui permet aux cellules tumorales de proliférer et de se propager (Gajewski, Schreiber, and Fu 2013).

I.5. Immunosurveillance

Le concept selon lequel le système immunitaire peut reconnaître et détruire les cellules transformées naissantes a été incorporé à l'origine dans l'hypothèse d'immunosurveillance du cancer de Burnett et Thomas. Cependant, cette hypothèse a été rapidement abandonnée en raison du manque de preuves expérimentales solides pour étayer ce concept. (Dunn et al. 2002)

Les résultats des nouvelles données démontrent clairement que les mécanismes d'immunosurveillance anti tumorale peuvent reconnaître les cellules dysplasiques ou cancéreuses et les détruire avant que les tumeurs ne se développent, Ils indiquent également que l'immunosurveillance peut fonctionner comme une composante d'un processus plus large d'immuno-édition du cancer (Dunn et al. 2002; Ghiringhelli 2013). Le concept de l'immunosurveillance a donc été remplacé par la théorie de l'immunoédition. Ce mécanisme

Chapitre 1. Revue de la littérature

est impliqué à la fois dans l'éradication de la tumeur et dans la formation du phénotype immunogène des cancers qui se développent chez les hôtes immunocompétents (Dunn et al. 2002), cette théorie décrit la relation entre les cellules transformées et le système immunitaire en trois étapes : élimination, équilibre et évation (Huang et al. 2019).

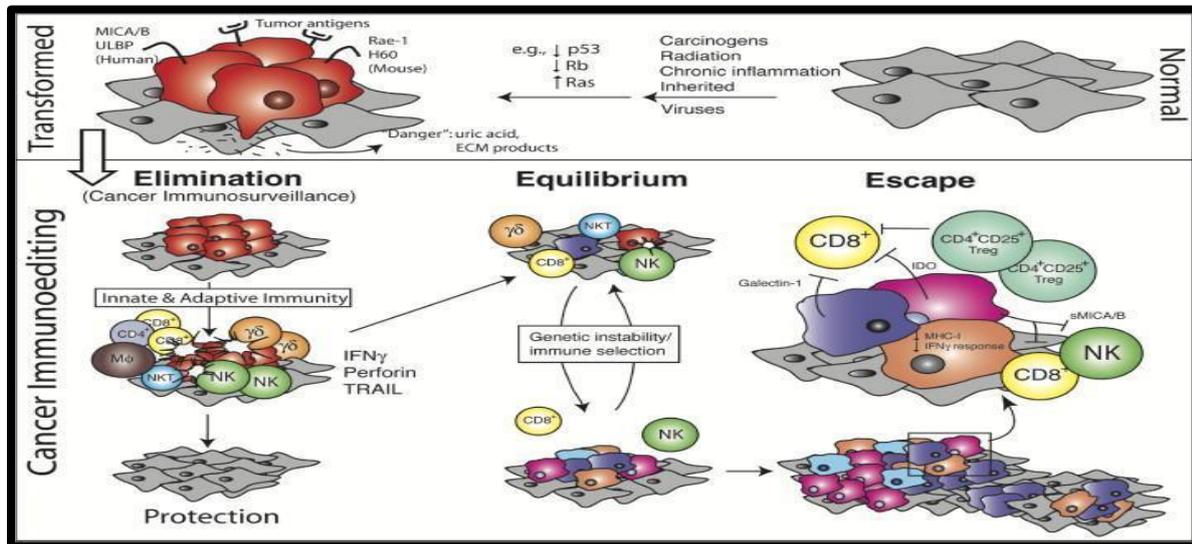


Figure 1.3. Immunoédition du cancer (La théorie des 3E)(genome4 2013)

IFN : interféron, **NK** : natural killer, **NKT cell**: natural killer T, **CD8+T cell**: cytotoxic T lymphocyte, **CD4+T cell**: T helper lymphocyte, **DC** : dendritic cell, **IL** : interleukin, **MØ**: macrophage, **MDCS**: Myeloid dendritic cells, **TRAIL** : tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand, **CTLA4** : cytotoxic T-lymphocyte associated antigen-4, **PD1** : programmed cell death1, **Treg** : lymphocytes T régulateurs, **TGF-β** : transforming growth factor beta, **γ δ t cells**: Gamma delta T cells, **IDO** : indolamine2,3dioxygenase, **TNF** : tumor necrosis factor

I.6. Immunoédition (Immunoediting)

Le processus d'immuno-édition du cancer se compose de trois phases distinctes : élimination, équilibre et évation (figure1.3) (O'Donnell, Teng, and Smyth 2019).

I. 6.1. Étapes de l'immunoédition

Phase d'élimination

La première phase du processus de défense contre le cancer, appelée précédemment immunosurveillance, implique que les mécanismes immunitaires innés et adaptatifs travaillent

Chapitre 1. Revue de la littérature

ensemble pour détecter les cellules qui ont subi des transformations et qui ont échappé à la suppression tumorale naturelle, afin de les éliminer avant que les tumeurs ne deviennent détectables cliniquement. Si la destruction des cellules tumorales a lieu, l'élimination représente la totalité du processus d'immunoediting (O'Donnell, Teng, and Smyth 2019). Ce mécanisme implique l'interaction entre le récepteur NKG2D des cellules tueuses naturelles (NK) et des ligands spécifiques exprimés par les cellules tumorales (Dunn, Koebel, and Schreiber 2006).

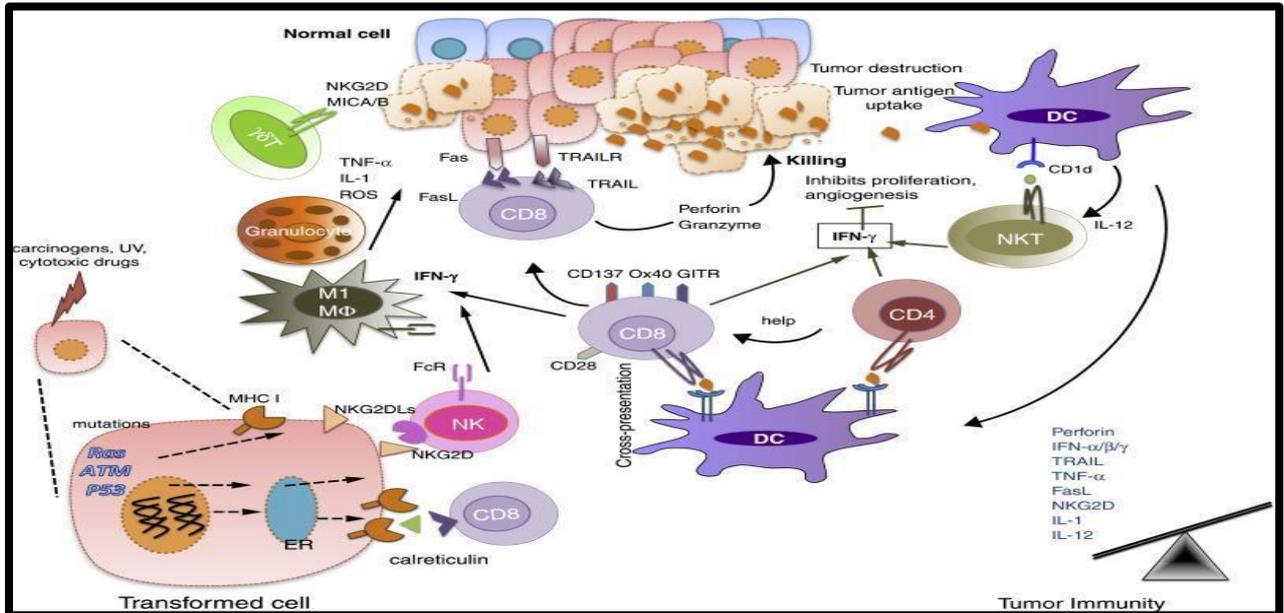


Figure 1.4.1. Phase d'élimination du processus d'immunoédition du cancer (Mittal et al. 2014)- Les cellules normales (bleues) sont transformées en cellules tumorales par des agents cancérigènes et autres attaques génotoxiques et défaillance des mécanismes intrinsèques suppresseurs de tumeurs (p53, ATM, etc.). Ces cellules tumorales expriment des molécules induisant un stress telles que la calréticuline de surface, des antigènes tumoraux associés aux molécules du CMH de classe I et/ou des ligands NKG2D, qui sont reconnus respectivement par les cellules effectrices CD8+ et les cellules NK. Les CD peuvent également capter des antigènes tumoraux et les présenter aux cellules T, y compris les cellules NKT (antigènes glycolipidiques présentés via CD1d). Ces cellules effectrices activées libèrent de l'IFN-γ, qui peut produire des effets antitumoraux en inhibant la prolifération des cellules tumorales et l'angiogénèse. Les lymphocytes T CD8+ peuvent induire l'apoptose des cellules tumorales en interagissant avec les récepteurs Fas et TRAIL des cellules tumorales ou en sécrétant de la perforine et des granzymes. Les lymphocytes T effecteurs expriment des molécules co-stimulatrices telles que CD28, CD137, GITR et OX40 qui favorisent la prolifération et la

Chapitre 1. Revue de la littérature

survie. Les lymphocytes T $\gamma\delta$ peuvent également reconnaître et tuer les tumeurs exprimant les ligands NKG2D (MICA/B chez l'homme). Les cellules immunitaires innées telles que les macrophages (M1) et les granulocytes contribuent également à l'immunité anti-tumorale en sécrétant TNF- α , IL-1, IL-12 et ROS. Pendant la phase de compensation, l'expression des antigènes tumoraux, des récepteurs du CMH de classe I, Fas et TRAIL sur les cellules tumorales, de la perforine, de la granzyme, de l'IFN- $\alpha/\beta/\gamma$, de l'IL-1 et des IL est augmenté, augmentant ainsi le bilan des anti -immunité tumorale. -12, TNF- α dans le microenvironnement tumoral (Mittal et al. 2014).

Phase d'équilibre

La phase d'équilibre intervient si certaines cellules tumorales ne sont pas éliminées au cours de la phase d'élimination. Cette phase est subclinique, ce qui signifie que la tumeur persiste mais ne se développe pas car elle est maintenue sous pression (Dunn, Koebel, and Schreiber 2006).

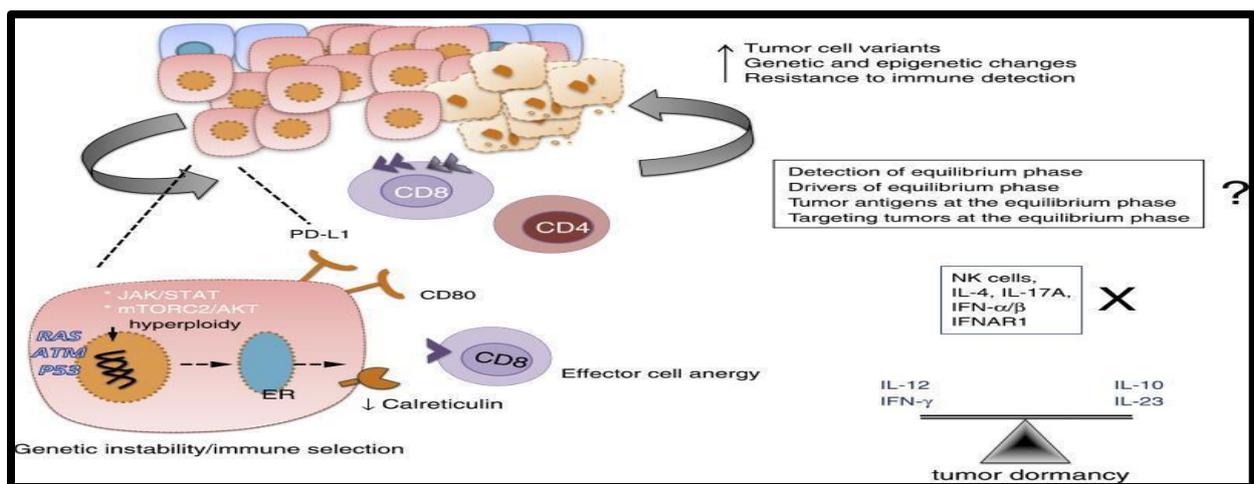


Figure 1.4.2. Phase d'équilibre de l'immunoediting du cancer (Mittal et al. 2014). Pendant la phase d'équilibre de l'immunoédition du cancer, le système immunitaire maintient la tumeur dans un état de repos fonctionnel. Des variantes de cellules tumorales qui subissent des altérations génétiques et épigénétiques dans certaines cellules tumorales pour résister à la reconnaissance immunitaire (perte d'antigène ou présentation défectueuse de l'antigène) et induire une immunosuppression (PDL1) en raison d'une pression immunitaire constante se produiront. La phase d'équilibre est l'équilibre entre les cytokines antitumorales (IL-12, IFN- γ) et promotrices de tumeurs (IL-10, IL-23). Le système immunitaire adaptatif est nécessaire pour maintenir les tumeurs fonctionnellement au repos, et les cytokines telles que et l'IL-4, l'IL-17A et l'IFN- α/β et les cellules NK sont essentielles(Mittal et al. 2014).

Phase d'échappement

La troisième phase de l'immuno-édition est connue sous le nom d'échappement. Elle survient lorsque la réponse immunitaire n'est plus capable de maintenir un équilibre avec la tumeur, entraînant ainsi une croissance tumorale. Ce déséquilibre peut être dû à l'inhibition immunitaire, à l'épuisement des cellules immunitaires ou à l'apparition de variants de cellules tumorales qui échappent à la surveillance immunitaire. Les cellules tumorales qui ne sont pas immunogènes peuvent passer directement à la phase d'échappement, qui se termine par l'apparition de tumeurs cliniquement détectables et qui continuent de croître (Dunn, Koebel, and Schreiber 2006; O'Donnell, Teng, and Smyth 2019).

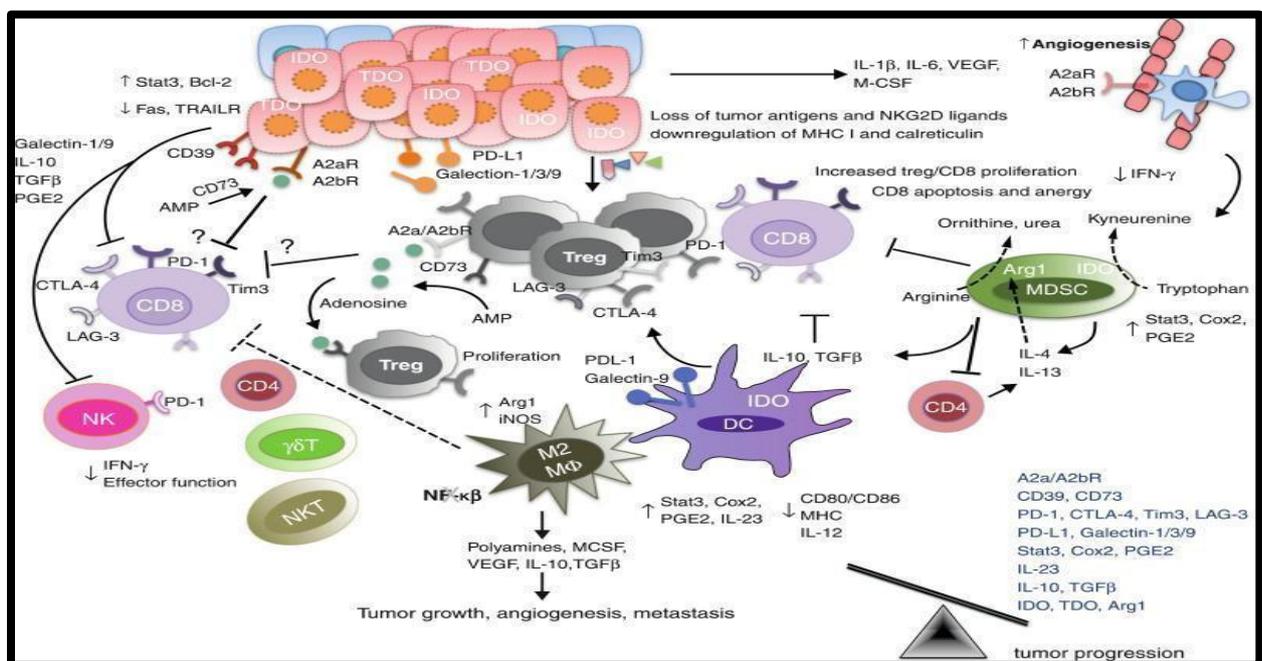


Figure 1.4.3. Phase d'échappement de l'immunité tumorale(Mittal et al. 2014). Pendant la phase d'évasion de l'immuno-édition du cancer, le système immunitaire ne parvient pas à limiter la croissance tumorale et les cellules tumorales se développent, provoquant une maladie cliniquement évidente. A ce stade, les cellules tumorales échappent à la reconnaissance immunitaire (perte des antigènes tumoraux, CMH de classe I ou molécules co-stimulatrices), aux molécules à résistance accrue (STAT-3), à la survie (molécule anti-apoptotique bcl2) et à l'immunosuppression (IDO), TDO), PD-L1, galectine-1/3/9, CD39, CD73, récepteurs de l'adénosine) et sécrète les cytokines VEGF, TGF- β , IL-6 et M-CSF qui améliorent l'angiogenèse. De plus, les MDSC, les macrophages M2 et les DC peuvent également exprimer des molécules immunomodulatrices telles que l'arginase, l'iNOS et l'IDO, et sécréter les cytokines immunosuppressives IL-10 et TGF- β . Ils inhibent la prolifération des

Chapitre 1. Revue de la littérature

CD8⁺ et induisent l'apoptose. Les IDO exprimant MDSC et DC induisent également la génération de cellules T régulatrices. L'IDO, l'arginase, le CD39 et le CD73 sont des enzymes immunomodulatrices, l'IDO dégrade le tryptophane en kinérénine, l'arginase dégrade la L-arginine en ornithine et en urée, le CD39 métabolise l'ATP en AMP et le CD73 métabolise en adénosine. L'adénosine peut se lier aux récepteurs de l'adénosine - A2aR et A2bR exprimés sur les cellules tumorales, les cellules endothéliales et les cellules immunitaires. Les cellules T, y compris les Tregs, peuvent exprimer des récepteurs inhibiteurs tels que PD-1, CTLA-4, Tim-3 et LAG-3 qui suppriment les réponses immunitaires antitumorales et favorisent la croissance tumorale. Lors de la phase d'échappement, la présence de cytokines immunosuppressives et de molécules telles que IL-10, TGF- β , VEGF, IDO et PD-L1 biaise la balance dans le sens de la progression (Mittal et al. 2014).

II Protéine PI3K alpha

II.1 PI3K

En 1988, l'activité de la phosphoinositide (PI) kinase associée à la phosphotyrosine (pTyr) a été définie comme un phosphoinositide 3-kinase (PI3K). Les lipides intracellulaires produits par la PI3K influencent divers événements biologiques cellulaires (Bart Vanhaesebroeck, Stephens et Hawkins 2012).

Les phosphoinositide 3-kinases (PI3K) sont une famille d'enzymes qui contrôlent une variété de voies de transduction de signaux intracellulaires en agissant à la fois comme lipides et protéines kinases. Elles peuvent être activées par des oncogènes, des récepteurs de cytokines, des récepteurs couplés aux protéines G ou des récepteurs tyrosine kinases.

La famille PI3K est divisée en trois classes : I, II et III (Ameriks and Venable 2009 ; Bart Vanhaesebroeck et al. 2001 ; Jimenez et al. 2002). Les PI3K de classe I sont divisées en deux sous-classes, 1A et 1B, qui catalysent toutes deux la phosphorylation du phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP2) pour produire la molécule de signalisation phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate (PIP3). Elles ont attiré une attention considérable de la part de la communauté scientifique et sont largement impliquées dans le cancer. Les trois isoformes de classe IA les plus souvent activées par les récepteurs couplés à la protéine tyrosine kinase sont PI3K α , PI3K β et PI3K δ , tandis que la classe IB comprend PI3K γ (Ameriks and Venable 2009 ; Engelman 2009a).

II.2 Structure de la protéine PI3K α

La structure de la PI3K α est composée de plusieurs sous-unités protéiques qui s'associent pour former un complexe fonctionnel. Les principales sous-unités sont les suivantes :

Les PI3K α de classe IA sont présentes dans tous les types de cellules et forment un complexe kinase lipidique hétérodimérique. La structure de la protéine PI3K α est composée d'une sous-unité catalytique de 110 KDa (p110) et d'une sous-unité régulatrice de 85 KDa (p85), qui génèrent le second messager phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate (PIP3) et une kinase lipidique (Bart Vanhaesebroeck et al. 2010a ; Vadas et al. 2011).

La sous-unité catalytique p110 α : C'est la sous-unité principale de la PI3K α responsable de l'activité catalytique. Elle est codée par le gène PIK3CA. La sous-unité p110 α contient un domaine catalytique qui phosphoryle les phosphoinositides, ainsi que des domaines de liaison aux lipides et aux protéines.

Les sous-unités catalytiques ont une organisation de domaine commune, comprenant un domaine de liaison N-terminal (ABD), un domaine de liaison Ras (RBD), un domaine C2 (C2), un hélicoïde et un domaine kinase C-terminal avec une structure bilobée (N) qui présente des similitudes avec le domaine catalytique des protéines kinases (Scheeff and Bourne 2005).

La sous-unité régulatrice de type p85 contient deux domaines d'homologie Src 2, nSH2 et cSH2, séparés par un domaine en spirale intermédiaire (iSH2) qui se lie à la p110. Dans les sous-unités p85 α et p85 β , ces domaines sont précédés d'un domaine SH3, d'un domaine d'homologie de région de groupe de barres (BH) et de deux régions riches en proline (Kurosu et al. 1997).

Sous-unité régulatrice p85 : Cette sous-unité régule l'activité de la sous-unité catalytique. Elle est codée par le gène PIK3R1. La sous-unité p85 se compose de plusieurs domaines fonctionnels, notamment un domaine SH2 (Src homology 2) et un domaine SH3 (Src homology 3), qui interagissent avec d'autres protéines de signalisation.

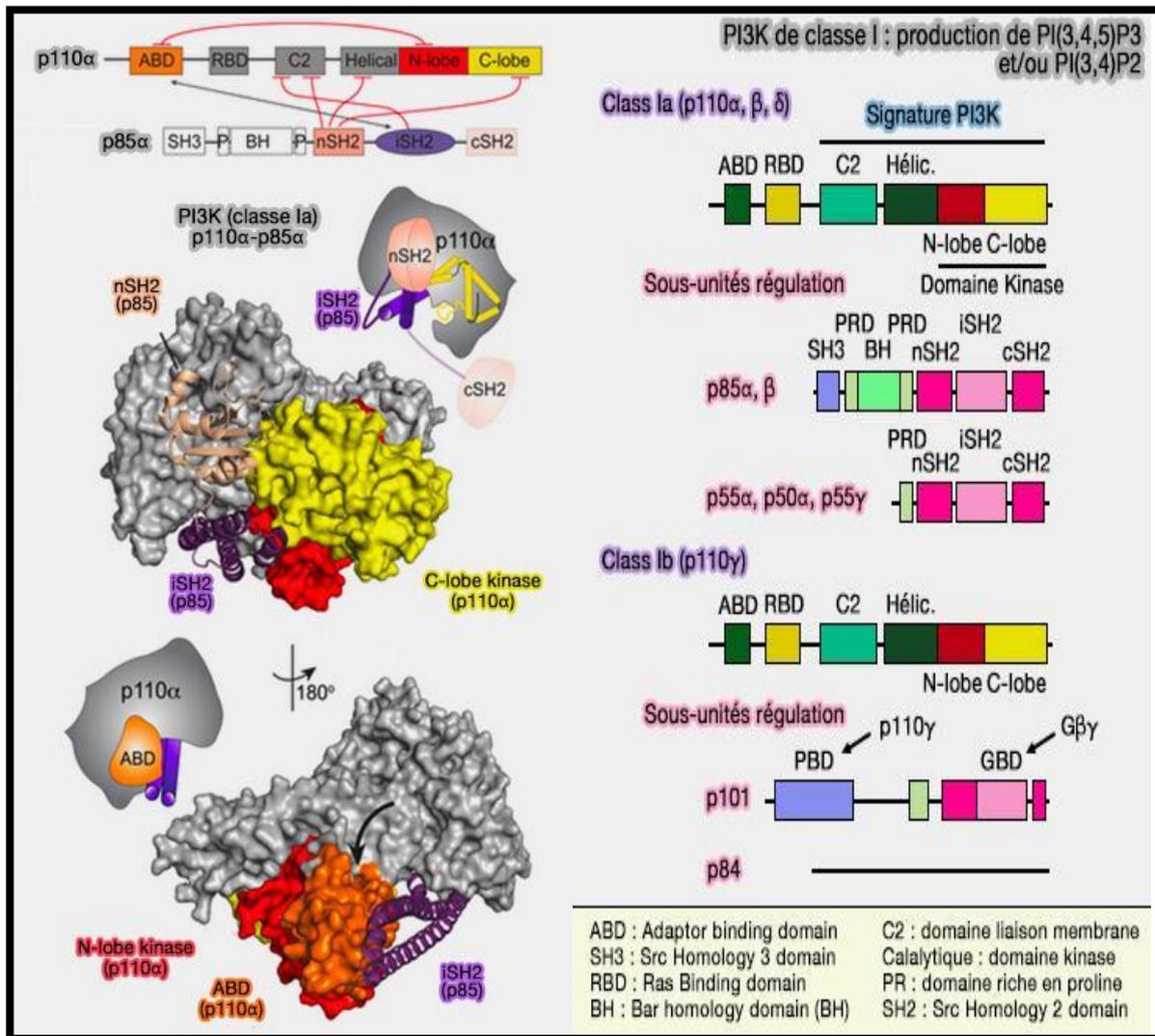


Figure 1.5. Structure de la protéine PI3Kα (Rathinaswamy et al. 2021)

II.3 Rôle de la protéine PI3Kα

La protéine PI3K joue un rôle essentiel dans le contrôle du métabolisme cellulaire, de la croissance, de la migration, de la survie et de l'angiogenèse. Une signalisation aberrante de la PI3K contribue également au développement des tumeurs (X. Liu et al. 2018 ; Rodon et al. 2013).

La PI3Kα régule l'angiogenèse (Janku, Yap et Meric-Bernstam 2018) et joue un rôle important dans l'homéostasie du glucose. L'isoforme PI3Kα est cruciale dans la cancérogenèse et surexprimée dans les tumeurs solides, en particulier celles de l'ovaire, du sein, du côlon et de la tête et du cou. Seule l'activité de PI3Kα semble être nécessaire pour le développement vasculaire. Par conséquent, il s'agit d'une cible potentielle pour de nombreuses tumeurs malignes (X. Liu et al. 2018 ; Yu, Gu et Xu 2018).

II.4 Voie de signalisation PI3K/AKT

La voie de signalisation PI3K/Akt est un système de signalisation intracellulaire essentiel dans le processus du cycle cellulaire. Elle est liée à la régulation de la quiescence cellulaire, de la prolifération, du cancer et de la durée de vie (Xie et al., 2018).

II.4.1 Cas normal

Les facteurs de croissance stimulent le recrutement et l'activation des PI3K de classe I via des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) ou des récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK). L'activation des PI3K peut entraîner la croissance cellulaire, la prolifération, la survie, la progression du cycle cellulaire et la suppression de l'apoptose (Noorolyai et al., 2019; Martini et al., 2014). Les différentes formes de PI3K, telles que les sous-unités p110 α -p85, p110 β -p85 et p110 δ -p85, sont recrutées soit directement par la sous-unité p85 qui interagit avec les récepteurs activés, soit indirectement par des interactions avec des protéines adaptatrices associées aux récepteurs (P. Liu et al., 2009).

La sous-unité catalytique active p110 convertit le PIP2 en PIP3 au niveau de la membrane cellulaire (Bart Vanhaesebroeck et al., 2010b). Cette conversion génère des sites d'ancrage pour les protéines de signalisation dotées de domaines d'homologie de pléckstrine (PH), tels que la kinase 1 putative 3-phosphoinositide-dépendante (PDPK1) et la protéine kinase de sérine-thréonine Akt. Par la suite, la PDPK1 phosphoryle et active l'Akt, déclenchant une cascade d'événements de signalisation en aval qui a de nombreuses répercussions sur les fonctions cellulaires.

L'Akt joue un rôle crucial en médiant l'activation et l'inhibition de nombreuses cibles, ce qui conduit à la survie, la croissance et la prolifération cellulaire (**figure1.6**) (Vara et al., 2004; Bartholomeusz and Gonzalez-Angulo, 2012).

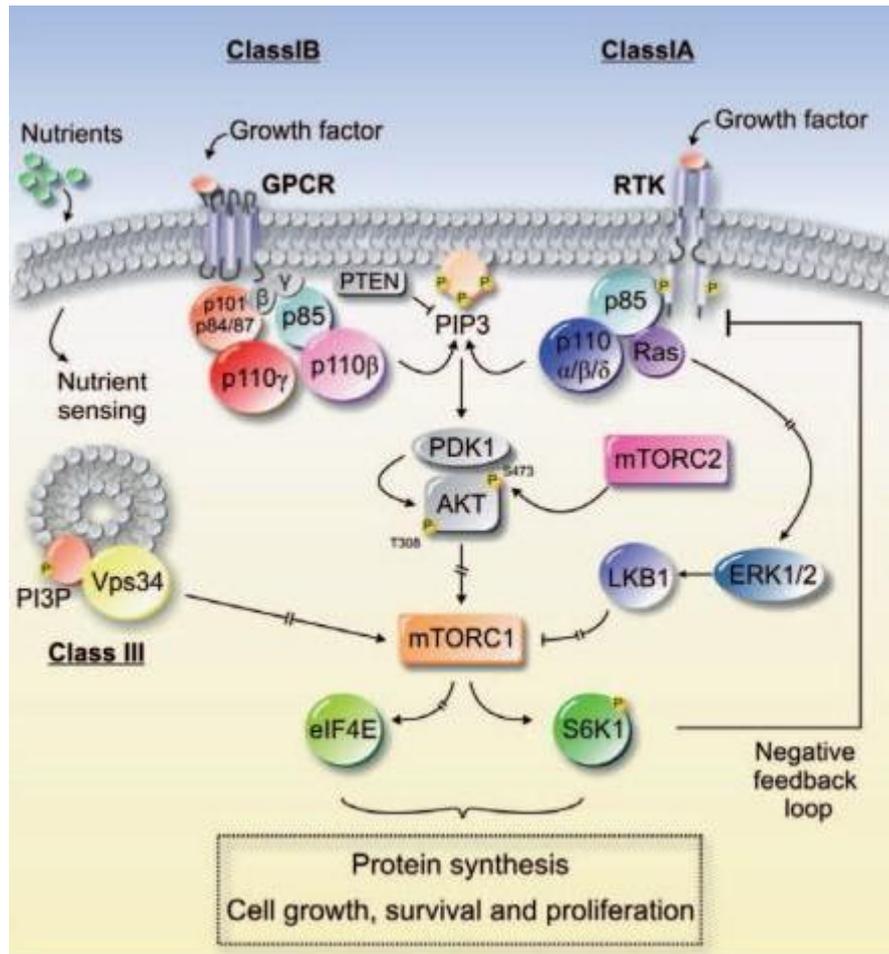


Figure 1.6. Voie de signalisation PI3K/AKT (Martini et al. 2014)

II.4.2 Cas de cancer

L'hyperactivation de la voie PI3K/Akt joue un rôle clé dans le développement du cancer, la prolifération cellulaire, l'invasion et la résistance aux médicaments des cellules tumorales (Courtney, Corcoran et Engelman, 2010 ; Jiang et al., 2020). L'altération de la voie PI3K est l'une des altérations les plus fréquentes dans le cancer humain, estimée à 14% de toutes les tumeurs solides (Zhang et al., 2017). Chaque composant de la voie PI3K peut être affecté par diverses altérations telles que des mutations, des délétions ou des amplifications. Les gènes PIK3CA et PTEN occupent respectivement la deuxième et la troisième position parmi les gènes les plus fréquemment mutés dans les cancers humains (Fruman et Rommel, 2014; Lawrence et al., 2014; Keniry et Parsons, 2008). De plus, des mutations récurrentes dans le gène PIK3R1, qui code pour la sous-unité régulatrice p85, entraînent une hyperactivation de la voie PI3K/Akt en raison de mutations dans les gènes de la famille PI3K (Samuels et al., 2004). Les mutations de PIK3CA ou PIK3R1 favorisent le cancer par plusieurs mécanismes,

Chapitre 1. Revue de la littérature

et les mutations de PIK3CA peuvent être observées dans environ 30% des différentes tumeurs solides.

Les mutations de PIK3CA sont principalement observées dans les domaines kinase et hélicoïdal de la sous-unité catalytique, avec les mutations H1047R, E542K et E545K étant les plus courantes, représentant environ 80% des mutations PI3K α dans différents cancers (Tate et al., 2019). Ces mutations "hotspot" ont divers effets sur les sous-unités catalytiques. Par exemple, la mutation H1047R dans l'exon 20 améliore l'ancrage de p110 à la membrane cellulaire, augmentant ainsi l'activité de la lipide kinase. Les mutations E542K et E545K dans l'exon 9 perturbent l'interaction avec SH2, bloquant ainsi l'action de la sous-unité régulatrice (Karakas, Bachman, and Park, 2006). Les mutations de PIK3CA peuvent avoir un large éventail d'impacts cellulaires, favorisant la résistance à l'apoptose, augmentant la capacité invasive par transition épithéliale à mésenchymateuse, induisant une instabilité chromosomique et favorisant un environnement immunosuppresseur (Samuels et al., 2005). La perte de PTEN entraîne une augmentation de PIP3, activant ainsi de manière constitutive la voie PI3K, ce qui favorise la prolifération cellulaire et la progression du cycle cellulaire (Álvarez-Garcia et al., 2019).

II.6 PI3K/Akt et le cycle cellulaire

La voie PI3K/Akt favorise le cycle cellulaire et augmente la prolifération cellulaire. Cette voie peut également induire la progression du cycle cellulaire en régulant la stabilité protéique de la cycline D et de p21Cip1. L'activité constitutive ou accrue de la cascade de signalisation PI3K est un moyen important par lequel les cellules tumorales réalisent une prolifération incontrôlée (Huang et Chen, 2009). La PI3K réduit ainsi la p27Kip1 (p27) et la p130Rb2 (p130), bloquant le cycle cellulaire. De plus, l'activation constitutive de la AKT peut entraîner des erreurs cytoplasmiques dans la localisation de p21 et de p27, des augmentations de c-Myc et de la cycline D, ainsi qu'une perte de p130 (Martínez-Gac et al., 2004). La P27 est également un régulateur clé de l'activité de la kinase 2 dépendante de la cycline qui favorise la transition G1/S (Hsieh et al., 2000). Ainsi, la P27 et la p130 coopèrent pour inhiber le cycle cellulaire lors de la transition G1/S. Il a été démontré que des niveaux réduits de la p27 sont associés à de nombreux types de cancer (Liang and Slingerland, 2003; Koff, 2006). Par conséquent, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour définir le rôle d'autres

Chapitre 1. Revue de la littérature

composants ou cibles de la voie de signalisation PI3K qui peuvent jouer un rôle dans le cycle cellulaire normal et le cancer humain (Chang et al., 2003).

III. Vitamine E

La vitamine E, qui fait partie de la famille des tocophérols, a été nommée ainsi pour la première fois par Evans et ses collègues en 1922 jusqu'à sa synthèse chimique par Paul Karrer et ses collègues en 1938 et le développement du concept selon lequel la vitamine E agit comme un antioxydant *in vivo* sont rappelés (Brigelius-Flohé 2021). Le terme "tocophérol" provient des mots grecs "tokos" signifiant progéniture et "pherein" signifiant porter (Baldenius et al., 2011). La vitamine E est une vitamine liposoluble qui n'est pas soluble dans l'eau. Elle se compose de deux grands groupes de molécules : les tocophérols et les tocotriénols (Zaffarin et al., 2020). Récemment, il a été démontré que les isoformes γ -tocophérol et δ -tocophérol présentent une capacité supérieure à réduire l'inflammation et la prolifération cellulaire (Smolarek and Suh, 2011).

III.1 Structure chimique de la vitamine E

La famille des vitamines E est composée de huit isomères, comprenant quatre tocophérols : α , β , γ et δ tocophérol, ainsi que quatre tocotriénols : α -, β -, γ - et δ -tocotriénols (**figure 1.7**) (Miyazawa et al., 2019a ; Traber and Head, 2021). Les tocophérols et les tocotriénols se distinguent par leurs chaînes latérales différentes. Les tocotriénols ont un anneau chromanol et une queue insaturée, tandis que les tocophérols se composent d'un anneau chromanol et d'une queue phytyle (Mohd Zaffarin et al., 2020). La structure chromanol des formes α , β , γ et δ varie en fonction du nombre et de la position des groupes méthyle (Lee and Han, 2018 ; Webster, 2022).

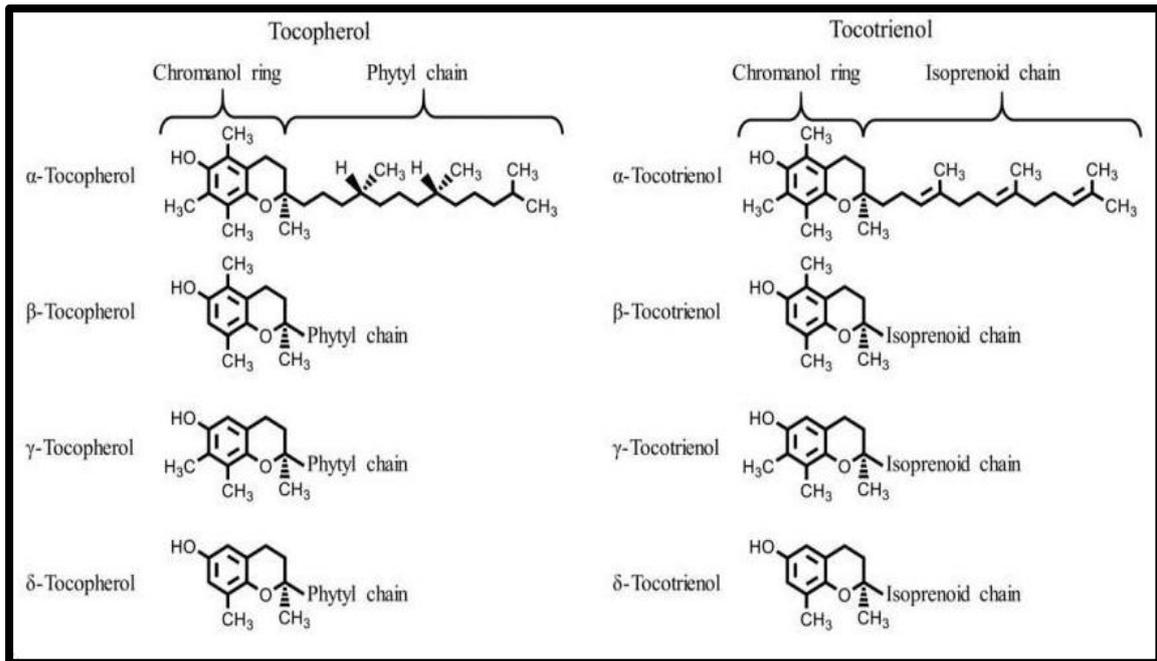


Figure 1.7. Structure chimique de la vitamine E (Miyazawa et al. 2019b)

III.2 propriétés physico-chimique

Solubilité

Tous les tocophérols se présentent sous forme d'huiles visqueuses de couleur jaune pâle à température ambiante. Ils sont insolubles dans l'eau et très solubles dans les graisses, les huiles, ainsi que dans des solvants organiques tels que l'éther, l'acétone, le chloroforme, le méthanol et les alcools méthylique et éthylique (Bourgeois, 2003; Combs and McClung, 2017).

Stabilités

Les tocophérols, en raison de leurs propriétés antioxydantes, sont également sujets à l'instabilité dans des conditions aérobies. Ils sont facilement oxydés et détruits par les peroxydes, l'ozone, les permanganates et les processus photocatalytiques, ainsi que par les acides gras polyinsaturés et les sels métalliques. Toutefois, ils se révèlent résistants aux acides dans des conditions anaérobies. Pour pallier leur instabilité, les esters de tocophérol, notamment l'acétate d' α -tocophérol, sont relativement stables, ce qui en fait une forme privilégiée pour les compléments alimentaires (Bourgeois, 2003; Combs and McClung, 2017).

III.3 Sources alimentaires de la vitamine E

Chapitre 1. Revue de la littérature

La vitamine E est largement présente dans les produits naturels d'origine végétale. On la retrouve notamment dans les légumes à feuilles telles que la salade, les épinards, le chou et le poireau, ainsi que dans les matières grasses animales comme le lait, le beurre et le fromage. Elle est également présente dans le poisson (Cuvelier, Dotreppe et Istasse, 2003). L'alpha-tocophérol est abondant dans les noix, les graines, les huiles végétales, les légumes à feuilles vertes et les céréales enrichies (Cuvelier, Dotreppe et Istasse, 2003; Rizvi et al., 2014). Quant au delta-tocophérol, on le trouve principalement dans les huiles de soja et de ricin, et dans une moindre mesure dans l'huile de germe de blé (Aggarwal et al., 2010a).

Les tocotriénols sont présents dans diverses huiles végétales, le germe de blé, l'orge, ainsi que quelques noix et céréales (Tan et Brzuskiwicz, 1989). D'autres sources naturelles de tocotriénols comprennent l'avoine, les noisettes, l'huile de pépins de pamplemousse, le maïs, l'huile d'olive, les baies de nerprun, le seigle, l'huile de graines de pavot, l'huile de tournesol et l'huile de graines de lin (Kannappan et al., 2012). Les sources alimentaires les plus riches en ces formes de vitamine E sont les huiles végétales riches en tocotriénols, notamment l'huile de palme et l'huile de son de riz (Aggarwal et al., 2010b).

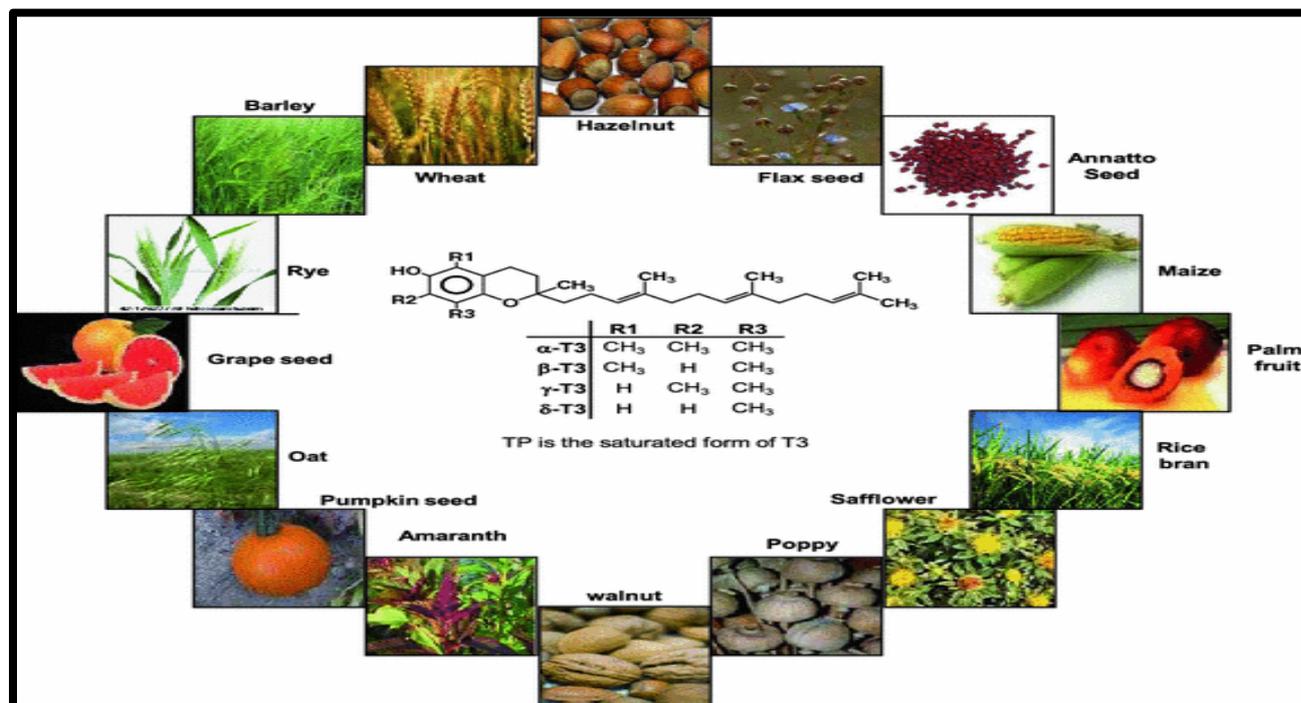


Figure 1.9. Sources naturelles de tocotriénol et tocophérol (Kannappan et al. 2012)

III.5 Fonction anticancéreuse de la vitamine E

Chapitre 1. Revue de la littérature

Les effets anticancéreux de la vitamine E sont largement attribués à ses propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, antiprolifératives, anti-angiogéniques, immunomodulatrices et inhibitrices de l'enzyme HMG CoA réductase (Abraham et al., 2019a ; Meganathan et Fu, 2016).

La vitamine E démontre des propriétés anticancéreuses contre plusieurs types de cancer en ciblant les voies de survie et de prolifération des cellules cancéreuses (Neophytou et Constantinou, 2015).

III.5.1 fonction antiproliférative

La vitamine E exerce des effets antiprolifératifs en induisant l'apoptose et l'arrêt du cycle cellulaire (Abraham et al., 2019b). L'apoptose se produit via une voie extrinsèque médiée par la signalisation du récepteur de mort ou via une voie intrinsèque médiée par la perturbation mitochondriale et la libération de cytochrome c dans le cytosol (Ju et al., 2010). Les deux voies conduisent finalement à l'activation des caspases, en particulier la caspase-3, suivie du clivage de la poly ADP-ribose polymérase (PARP) (Husain et al., 2011; Ungurianu et al., 2021).

Parmi les tocophérols, le δ -tocophérol et le γ -tocophérol sont plus efficaces pour induire l'apoptose que l' α -tocophérol (Li et al., 2011). Ces composés agissent principalement par l'activation des caspases-9 et -3 (Johnson and Jarvis, 2004), et cette voie est inhibée par le γ -tocophérol dans les cellules LNCaP sensibles aux androgènes (Jiang, Wong, and Ames, 2004).

Les tocotriénols induisent l'apoptose par divers mécanismes, notamment les récepteurs de mort, l'augmentation du rapport Bax/Bcl-2 et l'activation de p53, conduisant à l'activation de la caspase-9 (Loganathan et al., 2013). De plus, les tocotriénols inhibent la voie de signalisation NF- κ B, provoquant ainsi l'induction de l'apoptose et l'arrêt du cycle cellulaire en phase G1 (De Silva et al., 2016).

Dans les lignées cellulaires humaines de cancer du sein, des études ont démontré que le delta-tocotriénol et le succinate d'alpha-tocophérol induisent l'apoptose en activant la réponse apoptotique du facteur de croissance transformant bêta (TGF- β) et de récepteur de mort de surface cellulaire (FAS). Cette activation conduit à l'activation du facteur de transcription c-Jun et au déplacement de Bax vers les mitochondries, entraînant ainsi la libération de cytochrome c et l'apoptose (Shun et al., 2004).

III.5.2 Impact de la vitamine E sur la signalisation cellulaire

Au niveau moléculaire, la vitamine E influence l'activité d'enzymes spécifiques qui jouent un rôle dans la transduction du signal, notamment les protéines kinases, les phosphatases lipidiques et d'autres enzymes impliquées dans le métabolisme lipidique (Zingg, 2019). La vitamine E peut activer ou inhiber les mécanismes de translocation membranaire pour certaines enzymes, tandis que pour d'autres, elle peut réguler leur activité en modifiant leur niveau d'expression. Étant donné que la transduction du signal implique souvent l'activation et l'inactivation de plusieurs enzymes, il y a une communication croisée dans les réseaux de signalisation et les cascades (Yang et al., 2016).

De plus, il existe des enzymes qui possèdent des domaines spécifiques capables de reconnaître la vitamine E au sein de la membrane plasmique. Ces domaines peuvent servir d'ancrages enzymatiques à la membrane plasmique et peuvent déclencher leur propre cascade de signalisation, ou interférer avec la signalisation d'autres enzymes (Teruel et Meyer, 2000; Lemaire-Ewing et al., 2010a). La protéine kinase C (PKC) est activée par phosphorylation et translocation vers la membrane plasmique. La vitamine E se lie à la protéine PKC et peut soit la désactiver, soit activer une phosphatase telle que la protéine phosphatase 2A (PP2A) ou l'isoforme 1 de la phosphatase à domaine riche en leucine et en répétitions de protéines de type homologie pléckstrine (PHLPP1). Ces phosphatases déphosphorylent la protéine PKC, réduisant ainsi son activité (Ricciarelli et Azzi, 1998 ; Neuzil et al., 2001; Egger et al., 2003).

La vitamine E a la capacité de modifier la composition et les propriétés physiques des structures membranaires plasmiques, telles que les radeaux lipidiques. Ces changements peuvent avoir une influence sur les enzymes de signalisation qui sont associées à ces microdomaines, comme la PKC (protéine kinase C) et la PKB (protéine kinase B) (**Figure 1.10A**) (Atkinson et al., 2010 ; Lemaire-Ewing et al., 2010b).

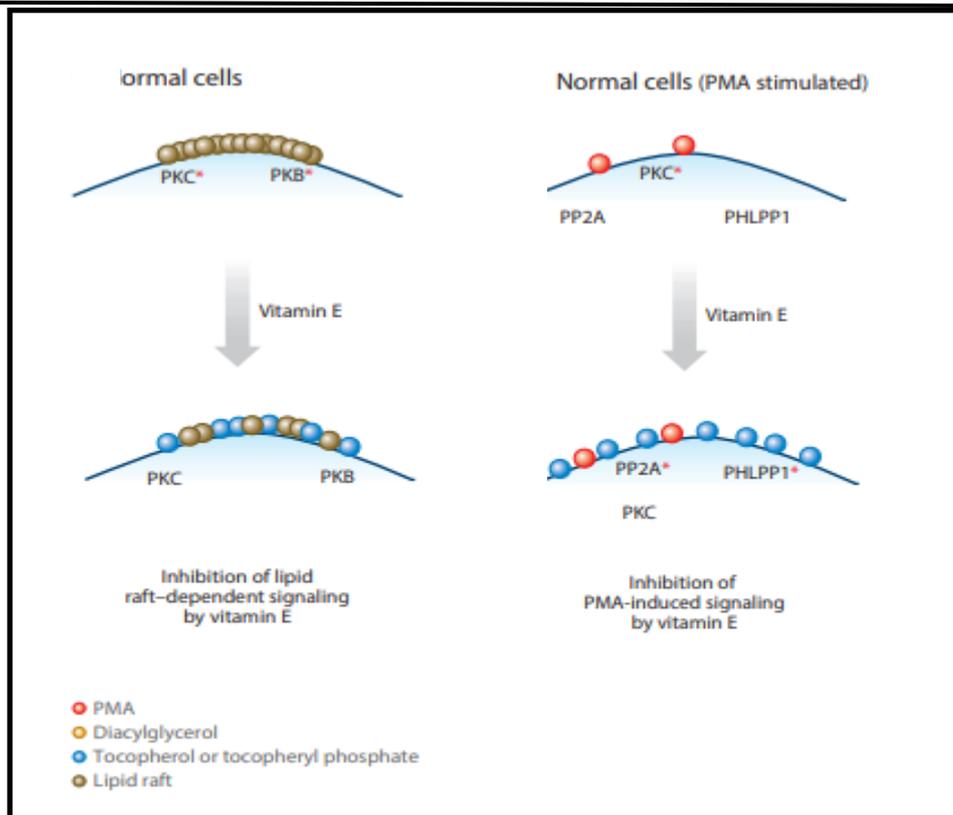


Figure 1.10.A. : Mécanismes de régulation de la protéine kinase C (PKC) par la vitamine E (Zingg 2015a)

La vitamine E peut réguler la protéine kinase B (PKB/Akt) par le biais de plusieurs mécanismes. Dans le contexte des cellules cancéreuses, lorsque ces cellules présentent une tyrosine kinase mutée et activée, ou une phosphatase inactivée, en conjonction avec une activation de la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) et de la protéine kinase B prosurvivale (pPKB) localisées à la membrane plasmique, le traitement à la vitamine E entraîne le recrutement de la phosphatase PHLPP1 à la membrane. Cette phosphatase déphosphoryle la PKB, la rendant inactive dans les cellules (Huang et al., 2013). Ce mécanisme peut également se produire dans les cellules normales qui ont été stimulées par des facteurs de croissance ou une lipoprotéine oxydée de faible densité (oxLDL) et qui ont activé les récepteurs de tyrosine kinase (RTK) (Brugge, Hung et Mills, 2007).

Dans les cellules normales non stimulées, la PKB est inactive et localisée dans le cytosol. Cependant, lorsque ces cellules sont traitées avec de l' α -tocophérol (α T), et encore plus avec de l' α -tocophéryl phosphate (α TP), cela conduit à l'activation de PI3K γ . L'activation de PI3K γ produit du phosphatidylinositol phosphorylé, ce qui entraîne la translocation de la PKB vers la membrane plasmique. Une fois à la membrane, la PKB est activée par la phosphorylation

Chapitre 1. Revue de la littérature

via les kinases phosphoinositide-dépendantes (PDK)1/2 (**Figure 1.10B**) (Gao, Furnari et Newton, 2005; Zingg, 2015b).

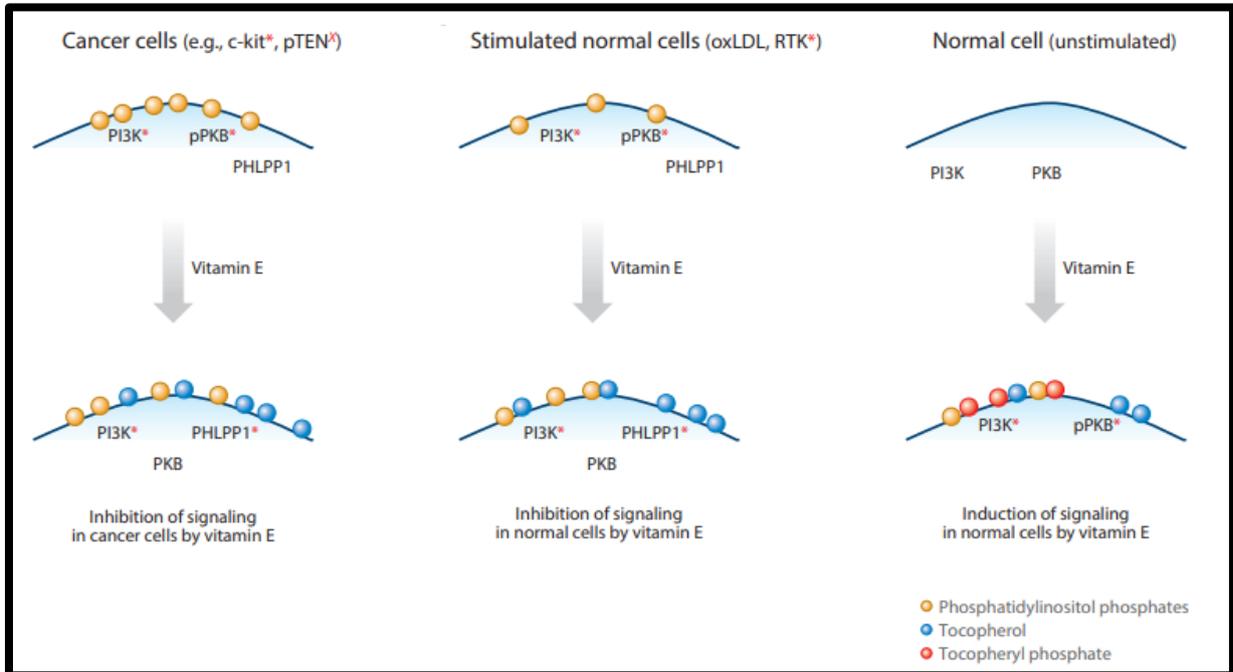


Figure 1.10.B. Mécanismes de régulation par la vitamine E (Zingg 2015a)

IV. Docking

IV.1 Description

Le Docking moléculaire, également appelé amarrage moléculaire, est un processus informatique utilisé en biologie structurale. Cette technique permet de positionner une petite molécule, appelée ligand, dans le site actif d'une macromolécule, appelée récepteur. L'objectif de l'amarrage ligand-protéine est de simuler par ordinateur le processus d'interaction moléculaire et de rechercher la meilleure orientation possible entre ces deux molécules. Cette approche vise à identifier les interactions les plus favorables entre le ligand et le récepteur (figure 1.11) (Kitchen et al., 2004).

À l'heure actuelle, il existe plus de 40 programmes (logiciels) de docking moléculaire. Ces programmes s'appuient généralement sur des algorithmes spécifiques et une fonction de score (Boucherit 2013).

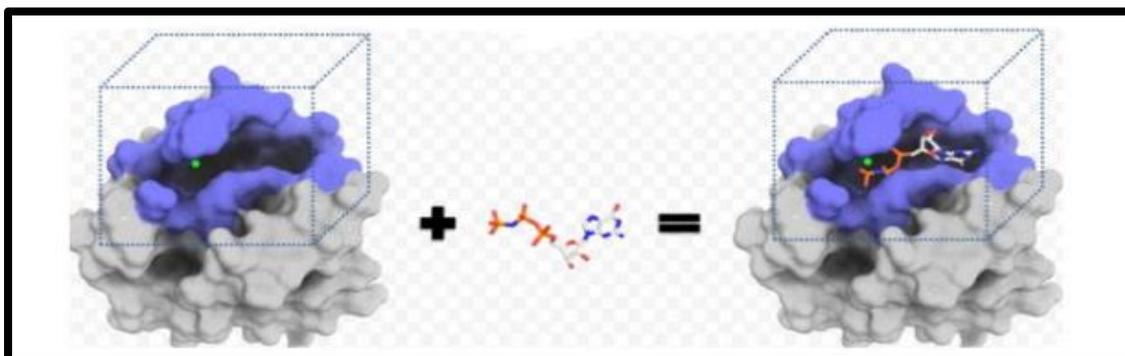


Figure 1.11. Docking de deux molécules (Arrault, n.d.)

IV.2 Intérêt de Docking moléculaire

Le Docking assure d'anticiper l'effet biologique d'un grand nombre de molécules dans un temps raisonnable et propose plus tard une série de molécules moins vastes à synthétiser ou à tester sur une cible donnée (**figure1.12**).

Le rôle fondamental du Docking est d'analyser et de prédire les interactions potentielles entre le ligand et les acides aminés qui composent la structure cible à l'intérieur de son récepteur. Le Docking permet également de prédire la conformation la plus favorable du ligand (Hassina et al., s. d.) (Khadidja et Ikram 2019).

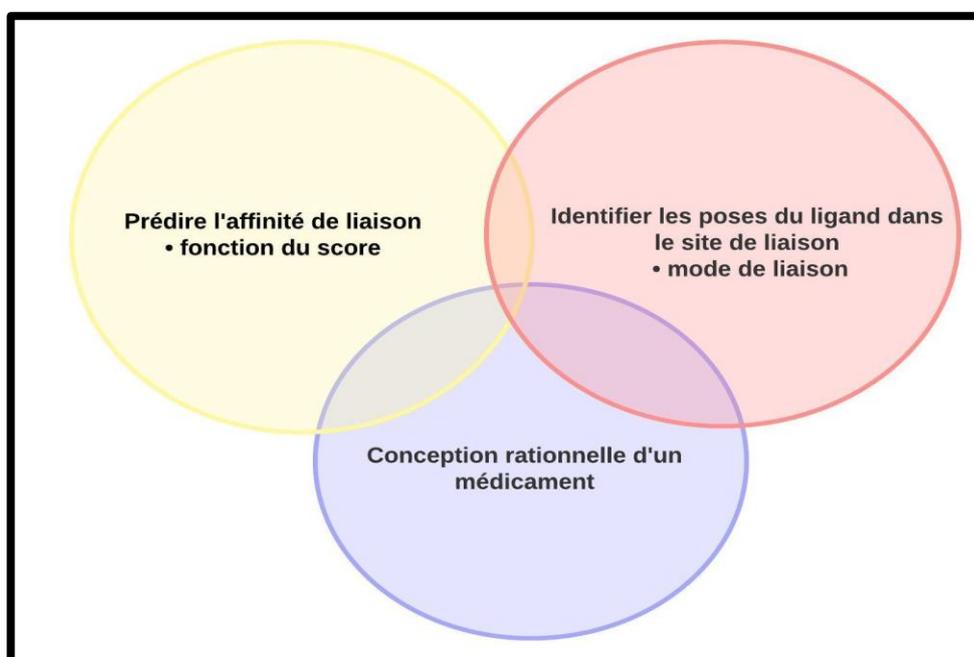


Figure 1.12. Intérêt du Docking

IV.3 Algorithmes de recherche

La procédure d'amarrage moléculaire repose sur deux points clés : l'algorithme de recherche et la fonction de score. Des algorithmes de recherche sont employés afin d'explorer le paysage de l'énergie libre et de trouver les poses optimales pour les ligands (figure 15). Ces algorithmes sont classés en trois groupes principaux en fonction de la méthodologie utilisée pour explorer la flexibilité des ligands : recherches systématiques, stochastiques et déterministes (Guedes, de Magalhães, and Dardenne 2014) .

L'algorithme de recherche de systématique L'algorithme de recherche systématique explore de manière progressive les degrés de liberté pour chaque ligand. Ce type d'algorithme peut être subdivisé en ensembles de construction et de conformation exhaustifs et incrémentaux. Par exemple, les méthodes de FlexX et eHits reposent sur des fragments et des algorithmes systématiques (Guedes, de Magalhães, and Dardenne 2014; Sousa, Fernandes, and Ramos 2006).

L'algorithme de recherche stochastique varie de manière aléatoire les degrés de liberté des ligands. Bien que ce type d'algorithme ne soit pas garanti pour converger vers une solution optimale, il est couramment utilisé. Tabu Search et Swarm Optimisation sont parmi les implémentations les plus courantes de ces algorithmes stochastiques. Certains logiciels de docking moléculaire, tels qu'AutoDock, GOLD, DockThor et MolDock utilisent des algorithmes stochastiques comme méthode de recherche. MolDock utilise un algorithme de détection de cavités intégré pour identifier les sites de liaison potentiels (**figure1.13**) (Torres et al. 2019).

Les méthodes déterministes incluent la minimisation de l'énergie (EM) et la dynamique moléculaire (MD). L'EM explore le paysage énergétique en utilisant la direction associée au gradient d'énergie potentielle pour conduire le système au minimum local le plus proche (Guedes, de Magalhães, and Dardenne 2014).

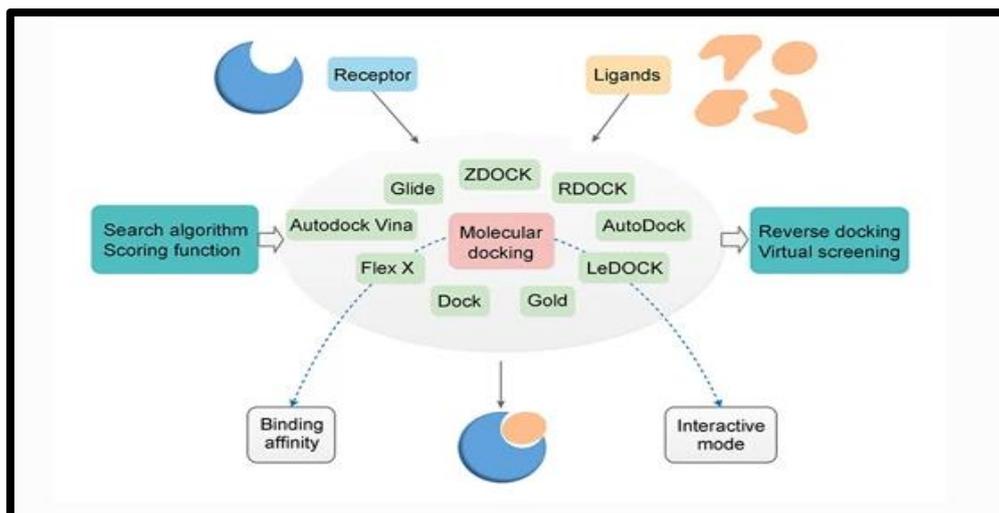


Figure 1.13. Programmes de Docking (“Progress in Molecular Docking | SpringerLink” n.d.)

IV.4 Types de Docking moléculaire

IV.4.1 Docking rigide

Lors du l’amarrage rigide, la protéine et le ligand sont considérés comme totalement rigides, limitant ainsi l’examen aux degrés de liberté en translation et en rotation du ligand par rapport au récepteur. Cette simplification est comparable à l’examen d’un modèle de liaison “verrouillé”, dans lequel ni le ligand ni le récepteur ne subissent de réarrangement conformationnel après l’interaction (**figure1.14**) (D. Kitchen et al. 2004). Le Docking rigide est fréquemment utilisé pour l’amarrage entre deux macromolécules, soit protéine-protéine, soit protéine/acide nucléique structuré, lorsque les degrés de liberté sont trop importants pour permettre un échantillonnage conformationnel efficace dans un temps de calcul raisonnable (Stoddard and Koshland 1992).

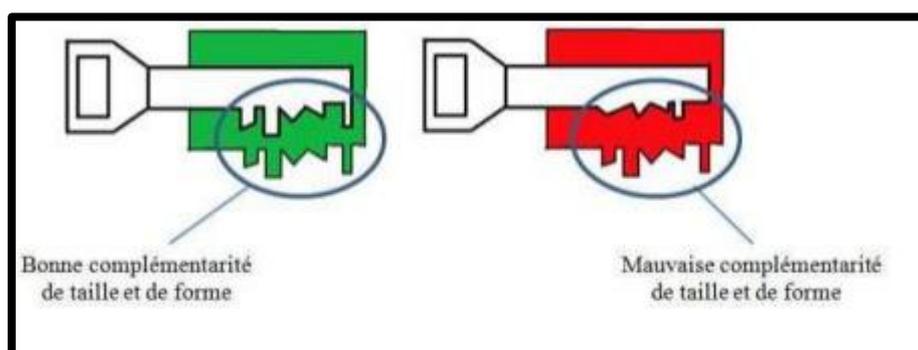


Figure 1.14. Docking rigide (Vuorinen and Schuster 2015)

IV.4.2 Docking flexible

Le Docking flexible implique la flexibilité à la fois du ligand et de la protéine. La flexibilité de la protéine se réfère aux chaînes latérales des résidus du site actif. (Chevrollier 2019) . Les degrés de liberté conformationnels de la protéine peuvent être limités aux chaînes latérales spécifiques des résidus du site actif ou peuvent impliquer des mouvements plus vastes, comme des configurations possibles entre les différents domaines de la protéine. . (D. Kitchen et al. 2004) Cette méthode d'amarrage est considérée comme plus réaliste car elle prend en compte l'ajustement induit et /ou les modèles de liaison ligand-récepteur conformationnellement sélectifs (**figure1.15**) . Elle est couramment utilisée dans la plupart des logiciels d'amarrage car elle permet une évaluation rapide de milliers de molécules. Cependant, cette méthode représente une approximation, et il est très difficile, en termes de temps de calcul, d'explorer tous les degrés de liberté des ligands et des récepteurs pour obtenir un amarrage flexible efficace (Rosenfeld, Vajda, and DeLisi 1995) .

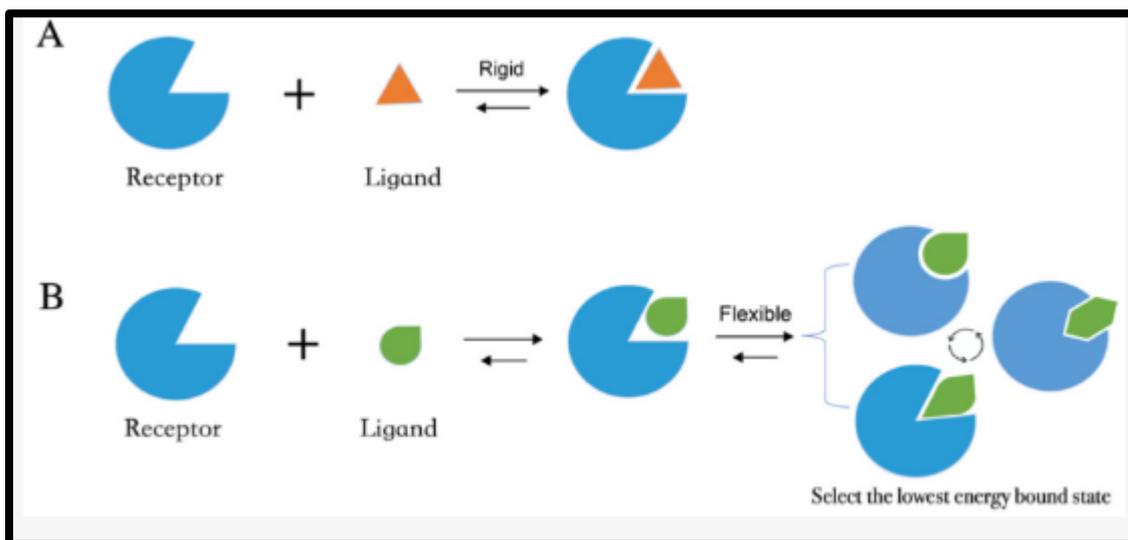


Figure 1.15. Docking rigide et docking flexible (Yang, Chen, and Zhang 2022)

IV.4.3 Docking semi-flexible

Le Docking semi-flexible implique un ligand flexible et une protéine rigide. Les degrés de liberté du ligand sont ajoutés aux expériences de translation et de rotation pour permettre une recherche plus étendue de l'espace conformationnel, tout en limitant la flexibilité de la protéine (Morris et al. 2009).

Chapitre 1. Revue de la littérature

Cette méthode d'amarrage est basée sur l'hypothèse que la conformation du récepteur utilisé peut reconnaître le ligand. Elle est dite « asymétrique » et elle est couramment utilisée pour ancrer des ligands protéiques. En général, les approches d'amarrage semi-flexibles ou flexibles sont utilisées pour modéliser les interactions protéine-ligand (D. Kitchen et al. 2004). Des programmes tels que FlexX, Dock, AutoDock et d'autres méthodes d'amarrage semi-flexibles sont maintenant couramment utilisés (Bartuzi et al. 2017) (Yuriev, Holien, et Ramsland 2015).

IV.5 Outils de Docking

IV.5.1 Récepteur

Les récepteurs sont des protéines spécialisées qui peuvent se lier spécifiquement et de manière réversible à un facteur spécifique-qui est le ligand, tel qu'un neurotransmetteur, une hormone, une molécule médicamenteuse, une toxine, un ion de calcium ou une protéine. (Huang et al. 2018)

Les récepteurs cellulaires peuvent être classés en récepteurs internes, récepteurs de surface cellulaire, récepteurs de canaux ioniques, récepteurs couplés aux protéines G (GPCR), et récepteurs liés aux enzymes. (Jones 2022). Chaque type de récepteur biologique possède un degré spécifique de liaison avec un ou plusieurs ligands qui se fixent à la région de liaison du site actif. (Miller et Lappin 2023a).

IV.5.2 Ligand

Un ligand est une molécule qui se lie de manière réversible à une macromolécule. (Lam, Abagyan, et Totrov 2018). Cette liaison entraîne des effets cellulaires qui se manifestent par de nombreux changements dans la cellule, notamment des changements dans la transcription ou la traduction du gène, ou dans la morphologie cellulaire. (Miller et Lappin 2023b). Dans l'amarrage moléculaire, le choix du ligand est critique en raison de la sélectivité du site actif cible (**figure1.16**). Cette alternative doit être envisagée pour éviter des tests moléculaires inutiles. (Lam, Abagyan, et Totrov 2018).

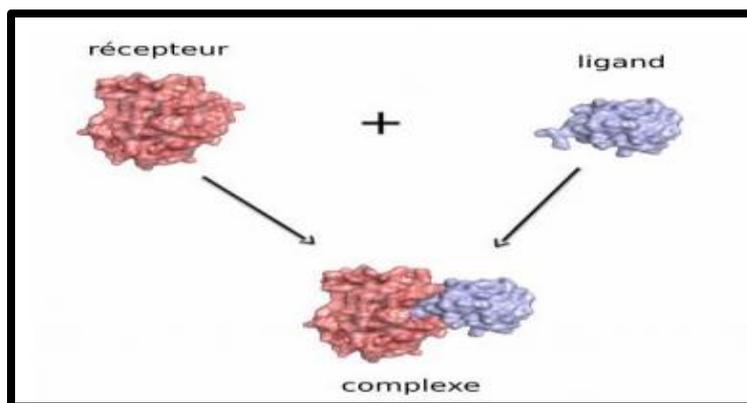


Figure 1.17. Docking récepteur-ligand (Schweke 2018)

IV.5.3 Bases de données Docking moléculaire

Les bases de données d'amarrage fournissent des informations détaillées sur les interactions entre les petites molécules, appelées ligands, et leurs cibles protéiques (Lavecchia, 2015; Kitchen et al., 2004). Parmi les bases de données d'amarrage, on trouve des ressources commerciales importantes telles que la Compound Database (AcD) et la Cambridge Structural Database (CSD). Par ailleurs, il existe également des bases de données publiques gratuites comme la PubChem Compound Database et ZINC. La base de données la plus largement utilisée est la Protein Data Bank (PDB) accessible au public (Fan, Fu, and Zhang, 2019).

IV I.6 Scoring

IV.6.1 Principe de scoring

Le Docking moléculaire peut conduire à plusieurs conformations adoptées par le ligand. Ainsi, une méthode de "scoring" est utilisée pour déterminer l'énergie de liaison du complexe formé, suivie du score des poses obtenues. Ce score permet d'identifier la meilleure pose parmi celles proposées (**figure1.17**) (Arrault 2007) . Le score est une donnée numérique qui permet de quantifier la mesure dans laquelle le ligand forme un complexe avec le récepteur. (Guedes et al. 2021).

L'association entre protéines et ligands est gouvernée par plusieurs paramètres thermodynamiques :

- Les interactions hydrophobes,
- Les effets de solvation et les effets d'entropie. Les interactions électrostatiques, les liaisons hydrogène,

Chapitre 1. Revue de la littérature

- Le principe thermodynamique est le suivant :

$$\Delta G = \Delta G_{\text{Complex}} - (\Delta G_{\text{ligand}} + \Delta G_{\text{protéine}})$$

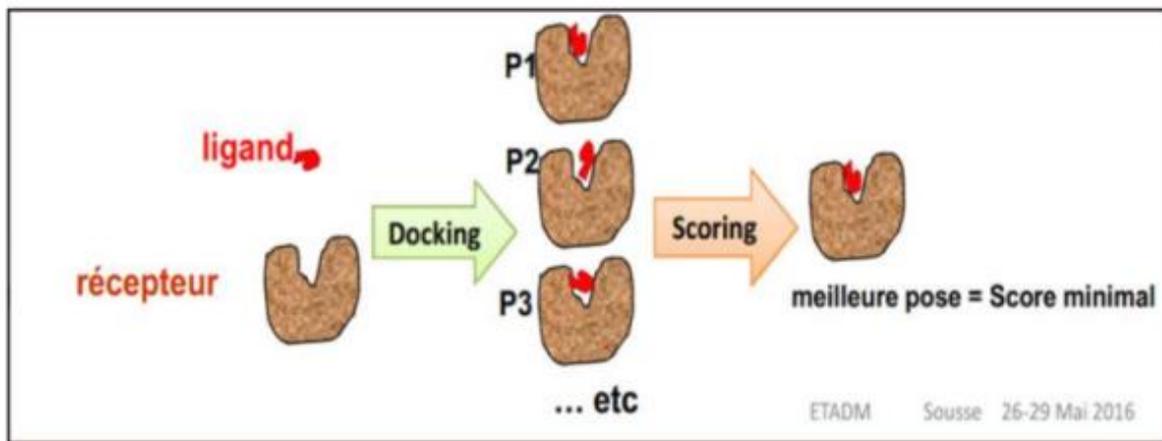


Figure 1.17. Principe du scoring (“Memoire Complet Fin Corrigé Word.Pdf” n.d.)

IV.6.2 Fonction

La méthode d’amarrage permet de générer une liste de complexes représentant les modes d’association préférable entre le ligand et le récepteur. Ce score permet non seulement de retenir les meilleures poses parmi toutes celles proposées, mais aussi de classer les meilleures poses pour différents ligands et d’identifier les meilleures d’entre elles (Zhang, Liu, et Zhou 2004) .Dans les programmes de docking, on trouve différents types de fonction de score : celles qui utilise un champ de force de mécanique moléculaire, celles qui repose sur les connaissances actuelles et les méthodes empiriques (figure 1.18). (G.Chen, Seukep, et Guo 2020) .

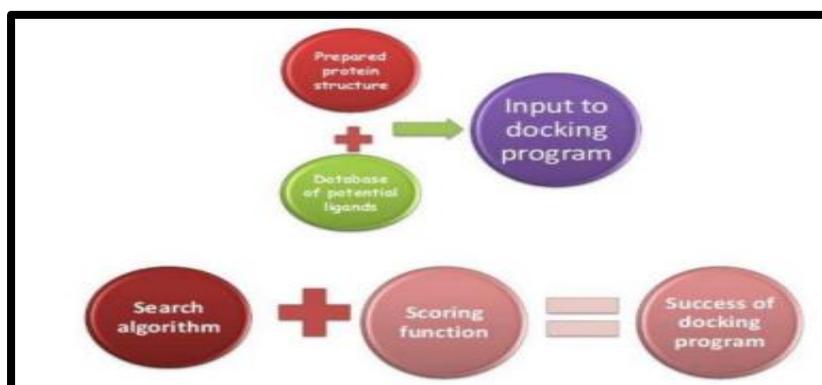


Figure 1.18. Fonction du scoring (Chouaikhi, Karakache, and Hambli 2022)

Conclusion

Notre étude vise à évaluer l'effet inhibiteur du δ -tocophérol sur la sous-unité catalytique du PI3K α dans le cancer en utilisant des simulations de docking moléculaire.

Dans un premier temps, nous avons évalué la fiabilité du programme ArgusLab en utilisant le test RMSD (root mean square derivation) pour mesurer les écarts entre les structures simulées et les structures réelles dans Discovery Studio. L'analyse visuelle de ces résultats a montré que la conformation du ligand calculée par ArgusLab correspondait mieux à la géométrie du ligand étoposide provenant du PDB. Ces résultats confirment la fiabilité d'ArgusLab en tant que programme de Docking moléculaire pour modéliser les interactions entre la PI3K α et le δ -tocophérol, et ils confirment également la bonne sélection du fichier PDB de la protéine PI3K α .

Le Docking moléculaire réalisé avec ArgusLab nous a permis d'évaluer l'affinité de l'inhibiteur δ -tocophérol pour la PI3K α , avec un score ΔG de -13.4432 Kcal/mol, indiquant une forte interaction entre les deux. De plus, l'analyse des interactions entre la sous-unité catalytique du PI3K α et le ligand δ -tocophérol à l'aide de Discovery Studio a révélé une liaison pi-hydrophobe significative et plusieurs interactions avec le site actif de la sous-unité catalytique du PI3K α .

Dans l'ensemble, nos simulations de Docking moléculaire suggèrent que le δ -tocophérol pourrait être utilisé comme agent thérapeutique anticancéreux, en raison de son interaction favorable avec la sous-unité catalytique du PI3K α .

Références bibliographiques

“Initiation Tumorale.” n.d. Accessed May 12, 2023.

https://oncoprof.net/Generale2000/g01_HistoireGenerale/g01-hg02.php.

“Initiation Tumorale.” n.d. Accessed May 12, 2023.

https://oncoprof.net/Generale2000/g01_HistoireGenerale/g01-hg02.php.

“Vitamine E.” n.d. Nutrixeal Info (blog). Accessed June 20, 2023. <https://nutrixeal-info.fr/index/vitamine-e-tocopherols-tocotrienols/>.

“Vitamine E.” n.d. Nutrixeal Info (blog). Accessed June 20, 2023. <https://nutrixeal-info.fr/index/vitamine-e-tocopherols-tocotrienols/>.

Álvarez-Garcia, Virginia, Yasmine Tawil, Helen M. Wise, and Nicholas R. Leslie. 2019. “Mechanisms of PTEN Loss in Cancer: It’s All about Diversity.” *Seminars in Cancer Biology* 59 (December): 66–79. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.02.001>.

Álvarez-Garcia, Virginia, Yasmine Tawil, Helen M. Wise, and Nicholas R. Leslie. 2019. “Mechanisms of PTEN Loss in Cancer: It’s All about Diversity.” *Seminars in Cancer Biology* 59 (December): 66–79. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.02.001>.

Berman, H., K. Henrick, H. Nakamura, and J. L. Markley. 2007. “The Worldwide Protein Data Bank (WwPDB): Ensuring a Single, Uniform Archive of PDB Data.” *Nucleic Acids Research* 35 (Database): D301–3. <https://doi.org/10.1093/nar/gkl971>.

Berman, H., K. Henrick, H. Nakamura, and J. L. Markley. 2007. “The Worldwide Protein Data Bank (WwPDB): Ensuring a Single, Uniform Archive of PDB Data.” *Nucleic Acids Research* 35 (Database): D301–3. <https://doi.org/10.1093/nar/gkl971>.

Berman, Helen M., Tammy Battistuz, T. N. Bhat, Wolfgang F. Bluhm, Philip E. Bourne, Kyle Burkhardt, Zukang Feng, et al. 2002. “The Protein Data Bank.” *Acta Crystallographica Section D Biological Crystallography* 58 (6): 899–907. <https://doi.org/10.1107/S0907444902003451>.

Berman, Helen M., Tammy Battistuz, T. N. Bhat, Wolfgang F. Bluhm, Philip E. Bourne, Kyle Burkhardt, Zukang Feng, et al. 2002. “The Protein Data Bank.” *Acta Crystallographica Section D Biological Crystallography* 58 (6): 899–907. <https://doi.org/10.1107/S0907444902003451>.

Boucherit, Hanane. 2013. “L’AMARRAGE MOLECULAIRE : UNE NOUVELLE APPROCHE POUR LUTTER CONTRE LE DEVELOPPEMENT DE LA TUBERCULOSE.” *Rev. Microbiol. Ind. San et Environn* 7 (January): 133–49.

Boucherit, Hanane. 2013. “L’AMARRAGE MOLECULAIRE : UNE NOUVELLE APPROCHE POUR LUTTER CONTRE LE DEVELOPPEMENT DE LA TUBERCULOSE.” *Rev. Microbiol. Ind. San et Environn* 7 (January): 133–49.

Chapitre 5. références bibliographiques

Brotelle, Thibault, and Jacques-Olivier Bay. 2016. “La voie de signalisation PI3K-AKT-mTOR : description, développement thérapeutique, résistances, marqueurs prédictifs/pronostiques et applications thérapeutiques en cancérologie.” *Bulletin du Cancer* 103 (1): 18–29. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2015.09.011>.

Burley, Stephen K., Helen M. Berman, Gerard J. Kleywegt, John L. Markley, Haruki Nakamura, and Sameer Velankar. 2017. “Protein Data Bank (PDB): The Single Global Macromolecular Structure Archive.” In *Protein Crystallography: Methods and Protocols*, edited by Alexander Wlodawer, Zbigniew Dauter, and Mariusz Jaskolski, 627–41. *Methods in Molecular Biology*. New York, NY: Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7000-1_26.

Burley, Stephen K., Helen M. Berman, Gerard J. Kleywegt, John L. Markley, Haruki Nakamura, and Sameer Velankar. 2017. “Protein Data Bank (PDB): The Single Global Macromolecular Structure Archive.” In *Protein Crystallography: Methods and Protocols*, edited by Alexander Wlodawer, Zbigniew Dauter, and Mariusz Jaskolski, 627–41. *Methods in Molecular Biology*. New York, NY: Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7000-1_26.

Carella, Francesca, Stephen Feist, J Bignell, and Gionata De Vico. 2015. “Comparative Pathology in Bivalves: Etiological Agents and Disease Processes.” *Journal of Invertebrate Pathology* 131 (July). <https://doi.org/10.1016/j.jip.2015.07.012>.

Carella, Francesca, Stephen Feist, J Bignell, and Gionata De Vico. 2015. “Comparative Pathology in Bivalves: Etiological Agents and Disease Processes.” *Journal of Invertebrate Pathology* 131 (July). <https://doi.org/10.1016/j.jip.2015.07.012>.

Carugo, O. 2003. “How Root-Mean-Square Distance (r.m.s.d.) Values Depend on the Resolution of Protein Structures That Are Compared.” *Journal of Applied Crystallography* 36 (1): 125–28. <https://doi.org/10.1107/S0021889802020502>.

Carugo, O. 2003. “How Root-Mean-Square Distance (r.m.s.d.) Values Depend on the Resolution of Protein Structures That Are Compared.” *Journal of Applied Crystallography* 36 (1): 125–28. <https://doi.org/10.1107/S0021889802020502>.

Chouaïkhi, Imane, Aïcha Karakache, and Nesrine Hambli. 2022. “ETUDE COMPARATIVE DES LOGICIELS DE PREDICTION IN SILICO DES PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES, PHARMACOCINETIQUES ET TOXICITE,” July. <https://www.ummtto.dz/dspace/handle/ummtto/18281>.

Chouaïkhi, Imane, Aïcha Karakache, and Nesrine Hambli. 2022. “ETUDE COMPARATIVE DES LOGICIELS DE PREDICTION IN SILICO DES PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES, PHARMACOCINETIQUES ET TOXICITE,” July. <https://www.ummtto.dz/dspace/handle/ummtto/18281>.

Dunn, Gavin P., Allen T. Bruce, Hiroaki Ikeda, Lloyd J. Old, and Robert D. Schreiber. 2002. “Cancer Immunoediting: From Immunosurveillance to Tumor Escape.” *Nature Immunology* 3 (11): 991–98. <https://doi.org/10.1038/ni1102-991>.

Chapitre 5. références bibliographiques

- Dunn, Gavin P., Allen T. Bruce, Hiroaki Ikeda, Lloyd J. Old, and Robert D. Schreiber. 2002. "Cancer Immunoediting: From Immunosurveillance to Tumor Escape." *Nature Immunology* 3 (11): 991–98. <https://doi.org/10.1038/ni1102-991>.
- Fan, Jiyu, Ailing Fu, and Le Zhang. 2019. "Progress in Molecular Docking." *Quantitative Biology* 7 (2): 83–89. <https://doi.org/10.1007/s40484-019-0172-y>.
- Fan, Jiyu, Ailing Fu, and Le Zhang. 2019. "Progress in Molecular Docking." *Quantitative Biology* 7 (2): 83–89. <https://doi.org/10.1007/s40484-019-0172-y>.
- Fruman, David A., and Christian Rommel. 2014. "PI3K and Cancer: Lessons, Challenges and Opportunities." *Nature Reviews Drug Discovery* 13 (2): 140–56. <https://doi.org/10.1038/nrd4204>.
- Fruman, David A., and Christian Rommel. 2014. "PI3K and Cancer: Lessons, Challenges and Opportunities." *Nature Reviews Drug Discovery* 13 (2): 140–56. <https://doi.org/10.1038/nrd4204>.
- Gajewski, Thomas F., Hans Schreiber, and Yang-Xin Fu. 2013. "Innate and Adaptive Immune Cells in the Tumor Microenvironment." *Nature Immunology* 14 (10): 1014–22. <https://doi.org/10.1038/ni.2703>.
- Gajewski, Thomas F., Hans Schreiber, and Yang-Xin Fu. 2013. "Innate and Adaptive Immune Cells in the Tumor Microenvironment." *Nature Immunology* 14 (10): 1014–22. <https://doi.org/10.1038/ni.2703>.
- Ghiringhelli, François. 2013. "surveillance immune antitumorale et échappement."
- Ghiringhelli, François. 2013. "surveillance immune antitumorale et échappement."
- Guedes, Isabella A., Camila S. de Magalhães, and Laurent E. Dardenne. 2014. "Receptor–Ligand Molecular Docking." *Biophysical Reviews* 6 (1): 75–87. <https://doi.org/10.1007/s12551-013-0130-2>.
- Guedes, Isabella A., Camila S. de Magalhães, and Laurent E. Dardenne. 2014. "Receptor–Ligand Molecular Docking." *Biophysical Reviews* 6 (1): 75–87. <https://doi.org/10.1007/s12551-013-0130-2>.
- Hanahan, D., and R. A. Weinberg. 2000. "The Hallmarks of Cancer." *Cell* 100 (1): 57–70. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81683-9).
- Hanahan, D., and R. A. Weinberg. 2000. "The Hallmarks of Cancer." *Cell* 100 (1): 57–70. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81683-9).
- Hanahan, Douglas, and Robert A. Weinberg. 2011. "Hallmarks of Cancer: The Next Generation." *Cell* 144 (5): 646–74. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.
- Hanahan, Douglas, and Robert A. Weinberg. 2011. "Hallmarks of Cancer: The Next Generation." *Cell* 144 (5): 646–74. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.

Chapitre 5. références bibliographiques

- Helleday, Thomas, Saeed Eshtad, and Serena Nik-Zainal. 2014. “Mechanisms Underlying Mutational Signatures in Human Cancers.” *Nature Reviews Genetics* 15 (9): 585–98. <https://doi.org/10.1038/nrg3729>.
- Helleday, Thomas, Saeed Eshtad, and Serena Nik-Zainal. 2014. “Mechanisms Underlying Mutational Signatures in Human Cancers.” *Nature Reviews Genetics* 15 (9): 585–98. <https://doi.org/10.1038/nrg3729>.
- Huang, Szu-Han, Chase D. McCann, Talia M. Mota, Chao Wang, Steven M. Lipkin, and R. Brad Jones. 2019. “Have Cells Harboring the HIV Reservoir Been Immunoedited?” *Frontiers in Immunology* 10. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.01842>.
- Huang, Szu-Han, Chase D. McCann, Talia M. Mota, Chao Wang, Steven M. Lipkin, and R. Brad Jones. 2019. “Have Cells Harboring the HIV Reservoir Been Immunoedited?” *Frontiers in Immunology* 10. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.01842>.
- Hunter, Allen D. 1997. “ACD/ChemSketch 1.0 (Freeware); ACD/ChemSketch 2.0 and Its Tautomers, Dictionary, and 3D Plug-Ins; ACD/HNMR 2.0; ACD/CNMR 2.0.” *Journal of Chemical Education* 74 (8): 905. <https://doi.org/10.1021/ed074p905>.
- Hunter, Allen D. 1997. “ACD/ChemSketch 1.0 (Freeware); ACD/ChemSketch 2.0 and Its Tautomers, Dictionary, and 3D Plug-Ins; ACD/HNMR 2.0; ACD/CNMR 2.0.” *Journal of Chemical Education* 74 (8): 905. <https://doi.org/10.1021/ed074p905>.
- Karakas, B., K. E. Bachman, and B. H. Park. 2006. “Mutation of the PIK3CA Oncogene in Human Cancers.” *British Journal of Cancer* 94 (4): 455–59. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602970>.
- Karakas, B., K. E. Bachman, and B. H. Park. 2006. “Mutation of the PIK3CA Oncogene in Human Cancers.” *British Journal of Cancer* 94 (4): 455–59. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602970>.
- Keniry, M., and R. Parsons. 2008. “The Role of PTEN Signaling Perturbations in Cancer and in Targeted Therapy.” *Oncogene* 27 (41): 5477–85. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.248>.
- Keniry, M., and R. Parsons. 2008. “The Role of PTEN Signaling Perturbations in Cancer and in Targeted Therapy.” *Oncogene* 27 (41): 5477–85. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.248>.
- Kim, Sunghwan, Jie Chen, Tiejun Cheng, Asta Gindulyte, Jia He, Siqian He, Qingliang Li, et al. 2019. “PubChem 2019 Update: Improved Access to Chemical Data.” *Nucleic Acids Research* 47 (Database issue): D1102–9. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1033>.
- Kim, Sunghwan, Jie Chen, Tiejun Cheng, Asta Gindulyte, Jia He, Siqian He, Qingliang Li, et al. 2019. “PubChem 2019 Update: Improved Access to Chemical Data.” *Nucleic Acids Research* 47 (Database issue): D1102–9. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1033>.
- Kim, Sunghwan, Tiejun Cheng, Siqian He, Paul A. Thiessen, Qingliang Li, Asta Gindulyte, and Evan E. Bolton. 2022. “PubChem Protein, Gene, Pathway, and Taxonomy Data

Chapitre 5. références bibliographiques

Collections: Bridging Biology and Chemistry through Target-Centric Views of PubChem Data.” *Journal of Molecular Biology, Computation Resources for Molecular Biology*, 434 (11): 167514. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2022.167514>.

Kim, Sunghwan, Tiejun Cheng, Siqian He, Paul A. Thiessen, Qingliang Li, Asta Gindulyte, and Evan E. Bolton. 2022. “PubChem Protein, Gene, Pathway, and Taxonomy Data Collections: Bridging Biology and Chemistry through Target-Centric Views of PubChem Data.” *Journal of Molecular Biology, Computation Resources for Molecular Biology*, 434 (11): 167514. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2022.167514>.

Kitchen, Douglas B., Hélène Decornez, John R. Furr, and Jürgen Bajorath. 2004. “Docking and Scoring in Virtual Screening for Drug Discovery: Methods and Applications.” *Nature Reviews Drug Discovery* 3 (11): 935–49. <https://doi.org/10.1038/nrd1549>.

Kitchen, Douglas B., Hélène Decornez, John R. Furr, and Jürgen Bajorath. 2004. “Docking and Scoring in Virtual Screening for Drug Discovery: Methods and Applications.” *Nature Reviews Drug Discovery* 3 (11): 935–49. <https://doi.org/10.1038/nrd1549>.

Lavecchia, Antonio. 2015. “Machine-Learning Approaches in Drug Discovery: Methods and Applications.” *Drug Discovery Today* 20 (3): 318–31. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.10.012>.

Lavecchia, Antonio. 2015. “Machine-Learning Approaches in Drug Discovery: Methods and Applications.” *Drug Discovery Today* 20 (3): 318–31. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.10.012>.

Lawrence, Michael S., Petar Stojanov, Craig H. Mermel, James T. Robinson, Levi A. Garraway, Todd R. Golub, Matthew Meyerson, Stacey B. Gabriel, Eric S. Lander, and Gad Getz. 2014. “Discovery and Saturation Analysis of Cancer Genes across 21 Tumour Types.” *Nature* 505 (7484): 495–501. <https://doi.org/10.1038/nature12912>.

Lawrence, Michael S., Petar Stojanov, Craig H. Mermel, James T. Robinson, Levi A. Garraway, Todd R. Golub, Matthew Meyerson, Stacey B. Gabriel, Eric S. Lander, and Gad Getz. 2014. “Discovery and Saturation Analysis of Cancer Genes across 21 Tumour Types.” *Nature* 505 (7484): 495–501. <https://doi.org/10.1038/nature12912>.

Li, Zhenjiang, Honggui Wan, Yuhu Shi, and Pingkai Ouyang. 2004. “Personal Experience with Four Kinds of Chemical Structure Drawing Software: Review on ChemDraw, ChemWindow, ISIS/Draw, and ChemSketch.” *Journal of Chemical Information and Computer Sciences* 44 (5): 1886–90. <https://doi.org/10.1021/ci049794h>.

Li, Zhenjiang, Honggui Wan, Yuhu Shi, and Pingkai Ouyang. 2004. “Personal Experience with Four Kinds of Chemical Structure Drawing Software: Review on ChemDraw, ChemWindow, ISIS/Draw, and ChemSketch.” *Journal of Chemical Information and Computer Sciences* 44 (5): 1886–90. <https://doi.org/10.1021/ci049794h>.

Chapitre 5. références bibliographiques

- Mascaux, C. 2016. “La cancérogenèse.” *Revue des Maladies Respiratoires Actualités, Cours du Groupe d’Oncologie thoracique de Langue Française - GOLF 2016*, 8 (5): 319–24. [https://doi.org/10.1016/S1877-1203\(16\)30120-3](https://doi.org/10.1016/S1877-1203(16)30120-3).
- Mascaux, C. 2016. “La cancérogenèse.” *Revue des Maladies Respiratoires Actualités, Cours du Groupe d’Oncologie thoracique de Langue Française - GOLF 2016*, 8 (5): 319–24. [https://doi.org/10.1016/S1877-1203\(16\)30120-3](https://doi.org/10.1016/S1877-1203(16)30120-3).
- Massard, Christophe. n.d. “Cancer : épidémiologie, cancérogenèse, développement tumoral, classification.” *LA REVUE DU PRATICIEN*.
- Massard, Christophe. n.d. “Cancer : épidémiologie, cancérogenèse, développement tumoral, classification.” *LA REVUE DU PRATICIEN*.
- Morris, Garrett M., Ruth Huey, William Lindstrom, Michel F. Sanner, Richard K. Belew, David S. Goodsell, and Arthur J. Olson. 2009. “AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated Docking with Selective Receptor Flexibility.” *Journal of Computational Chemistry* 30 (16): 2785–91. <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>.
- Morris, Garrett M., Ruth Huey, William Lindstrom, Michel F. Sanner, Richard K. Belew, David S. Goodsell, and Arthur J. Olson. 2009. “AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated Docking with Selective Receptor Flexibility.” *Journal of Computational Chemistry* 30 (16): 2785–91. <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>.
- Naithani, Sushma, Parul Gupta, Justin Preece, Peter D’Eustachio, Justin L Elser, Priyanka Garg, Daemon A Dikeman, et al. 2020. “Plant Reactome: A Knowledgebase and Resource for Comparative Pathway Analysis.” *Nucleic Acids Research* 48 (D1): D1093–1103. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz996>.
- Naithani, Sushma, Parul Gupta, Justin Preece, Peter D’Eustachio, Justin L Elser, Priyanka Garg, Daemon A Dikeman, et al. 2020. “Plant Reactome: A Knowledgebase and Resource for Comparative Pathway Analysis.” *Nucleic Acids Research* 48 (D1): D1093–1103. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz996>.
- Nendza, M., and M. Müller. 2010. “Screening for Low Aquatic Bioaccumulation (1): Lipinski’s ‘Rule of 5’ and Molecular Size.” *SAR and QSAR in Environmental Research* 21 (5–6): 495–512. <https://doi.org/10.1080/1062936X.2010.502295>.
- Nendza, M., and M. Müller. 2010. “Screening for Low Aquatic Bioaccumulation (1): Lipinski’s ‘Rule of 5’ and Molecular Size.” *SAR and QSAR in Environmental Research* 21 (5–6): 495–512. <https://doi.org/10.1080/1062936X.2010.502295>.
- Pollastri, Michael P. 2010. “Overview on the Rule of Five.” *Current Protocols in Pharmacology* 49 (1). <https://doi.org/10.1002/0471141755.ph0912s49>.
- Pollastri, Michael P. 2010. “Overview on the Rule of Five.” *Current Protocols in Pharmacology* 49 (1). <https://doi.org/10.1002/0471141755.ph0912s49>.

Chapitre 5. références bibliographiques

Rascio, Federica, Federica Spadaccino, Maria Teresa Rocchetti, Giuseppe Castellano, Giovanni Stallone, Giuseppe Stefano Netti, and Elena Ranieri. 2021. “The Pathogenic Role of PI3K/AKT Pathway in Cancer Onset and Drug Resistance: An Updated Review.” *Cancers* 13 (16): 3949. <https://doi.org/10.3390/cancers13163949>.

Rathinaswamy, Manoj K., Udit Dalwadi, Kaelin D. Fleming, Carson Adams, Jordan T. B. Stariha, Els Pardon, Minkyung Baek, et al. 2021. “Structure of the Phosphoinositide 3-Kinase (PI3K) P110 γ -P101 Complex Reveals Molecular Mechanism of GPCR Activation.” *Science Advances* 7 (35): eabj4282. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abj4282>.

Rathinaswamy, Manoj K., Udit Dalwadi, Kaelin D. Fleming, Carson Adams, Jordan T. B. Stariha, Els Pardon, Minkyung Baek, et al. 2021. “Structure of the Phosphoinositide 3-Kinase (PI3K) P110 γ -P101 Complex Reveals Molecular Mechanism of GPCR Activation.” *Science Advances* 7 (35): eabj4282. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abj4282>.

Roberfroid, Marcel. 1988. “Two Stage Theory of Carcinogenesis: A Critical Review Introducing the Concept of Modulation.” In *Experimental Hepatocarcinogenesis*, edited by M. B. Roberfroid and V. Pr at, 29–39. Boston, MA: Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-4613-0957-4_3.

Roberfroid, Marcel. 1988. “Two Stage Theory of Carcinogenesis: A Critical Review Introducing the Concept of Modulation.” In *Experimental Hepatocarcinogenesis*, edited by M. B. Roberfroid and V. Pr at, 29–39. Boston, MA: Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-4613-0957-4_3.

Rodgers, Samuel J., Lisa M. Ooms, Viola M. J. Oorschot, Ralf B. Schittenhelm, Elizabeth V. Nguyen, Sabryn A. Hamila, Natalie Rynkiewicz, et al. 2021. “INPP4B Promotes PI3K α -Dependent Late Endosome Formation and Wnt/ β -Catenin Signaling in Breast Cancer.” *Nature Communications* 12 (1): 3140. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23241-6>.

Rodgers, Samuel J., Lisa M. Ooms, Viola M. J. Oorschot, Ralf B. Schittenhelm, Elizabeth V. Nguyen, Sabryn A. Hamila, Natalie Rynkiewicz, et al. 2021. “INPP4B Promotes PI3K α -Dependent Late Endosome Formation and Wnt/ β -Catenin Signaling in Breast Cancer.” *Nature Communications* 12 (1): 3140. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23241-6>.

Rosenfeld, R, S Vajda, and C DeLisi. 1995. “Flexible Docking and Design.” *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure* 24 (1): 677–700. <https://doi.org/10.1146/annurev.bb.24.060195.003333>.

Rosenfeld, R, S Vajda, and C DeLisi. 1995. “Flexible Docking and Design.” *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure* 24 (1): 677–700. <https://doi.org/10.1146/annurev.bb.24.060195.003333>.

Samuels, Yardena, and Kajsa Ericson. 2006. “Oncogenic PI3K and Its Role in Cancer.” *Current Opinion in Oncology* 18 (1): 77–82. <https://doi.org/10.1097/01.cco.0000198021.99347.b9>.

Chapitre 5. références bibliographiques

Samuels, Yardena, and Kajsa Ericson. 2006. "Oncogenic PI3K and Its Role in Cancer." *Current Opinion in Oncology* 18 (1): 77–82.
<https://doi.org/10.1097/01.cco.0000198021.99347.b9>.

Samuels, Yardena, and Todd Waldman. 2010. "Oncogenic Mutations of PIK3CA in Human Cancers." *Current Topics in Microbiology and Immunology* 347: 21–41.
https://doi.org/10.1007/82_2010_68.

Samuels, Yardena, and Todd Waldman. 2010. "Oncogenic Mutations of PIK3CA in Human Cancers." *Current Topics in Microbiology and Immunology* 347: 21–41.
https://doi.org/10.1007/82_2010_68.

Samuels, Yardena, Luis A. Diaz, Oleg Schmidt-Kittler, Jordan M. Cummins, Laura Delong, Ian Cheong, Carlo Rago, et al. 2005. "Mutant PIK3CA Promotes Cell Growth and Invasion of Human Cancer Cells." *Cancer Cell* 7 (6): 561–73. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2005.05.014>.

Samuels, Yardena, Luis A. Diaz, Oleg Schmidt-Kittler, Jordan M. Cummins, Laura Delong, Ian Cheong, Carlo Rago, et al. 2005. "Mutant PIK3CA Promotes Cell Growth and Invasion of Human Cancer Cells." *Cancer Cell* 7 (6): 561–73. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2005.05.014>.

Sarkar, Sibaji, Garrick Horn, Kimberly Moulton, Anuja Oza, Shannon Byler, Shannon Kokolus, and McKenna Longacre. 2013. "Cancer Development, Progression, and Therapy: An Epigenetic Overview." *International Journal of Molecular Sciences* 14 (10): 21087–113.
<https://doi.org/10.3390/ijms141021087>.

Sarkar, Sibaji, Garrick Horn, Kimberly Moulton, Anuja Oza, Shannon Byler, Shannon Kokolus, and McKenna Longacre. 2013. "Cancer Development, Progression, and Therapy: An Epigenetic Overview." *International Journal of Molecular Sciences* 14 (10): 21087–113.
<https://doi.org/10.3390/ijms141021087>.

Sousa, Sérgio Filipe, Pedro Alexandrino Fernandes, and Maria João Ramos. 2006. "Protein-Ligand Docking: Current Status and Future Challenges." *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics* 65 (1): 15–26. <https://doi.org/10.1002/prot.21082>.

Sousa, Sérgio Filipe, Pedro Alexandrino Fernandes, and Maria João Ramos. 2006. "Protein-Ligand Docking: Current Status and Future Challenges." *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics* 65 (1): 15–26. <https://doi.org/10.1002/prot.21082>.

Stoddard, Barry L., and Daniel E. Koshland. 1992. "Prediction of the Structure of a Receptor–Protein Complex Using a Binary Docking Method." *Nature* 358 (6389): 774–76.
<https://doi.org/10.1038/358774a0>.

Stoddard, Barry L., and Daniel E. Koshland. 1992. "Prediction of the Structure of a Receptor–Protein Complex Using a Binary Docking Method." *Nature* 358 (6389): 774–76.
<https://doi.org/10.1038/358774a0>.

Chapitre 5. références bibliographiques

- Tate, John G., Sally Bamford, Harry C. Jubb, Zbyslaw Sondka, David M. Beare, Nidhi Bindal, Harry Boutselakis, et al. 2019. "COSMIC: The Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer." *Nucleic Acids Research* 47 (D1): D941–47. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1015>.
- Tate, John G., Sally Bamford, Harry C. Jubb, Zbyslaw Sondka, David M. Beare, Nidhi Bindal, Harry Boutselakis, et al. 2019. "COSMIC: The Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer." *Nucleic Acids Research* 47 (D1): D941–47. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1015>.
- Temml, Veronika, Teresa Kaserer, Zsofia Kutil, Premysl Landa, Tomas Vanek, and Daniela Schuster. 2014. "Pharmacophore Modeling for COX-1 and -2 Inhibitors with LigandScout in Comparison to Discovery Studio." *Future Medicinal Chemistry* 6 (17): 1869–81. <https://doi.org/10.4155/fmc.14.114>.
- Temml, Veronika, Teresa Kaserer, Zsofia Kutil, Premysl Landa, Tomas Vanek, and Daniela Schuster. 2014. "Pharmacophore Modeling for COX-1 and -2 Inhibitors with LigandScout in Comparison to Discovery Studio." *Future Medicinal Chemistry* 6 (17): 1869–81. <https://doi.org/10.4155/fmc.14.114>.
- Tice, Colin M. 2001. "Selecting the Right Compounds for Screening: Does Lipinski's Rule of 5 for Pharmaceuticals Apply to Agrochemicals?" *Pest Management Science* 57 (1): 3–16. [https://doi.org/10.1002/1526-4998\(200101\)57:1<3::AID-PS269>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/1526-4998(200101)57:1<3::AID-PS269>3.0.CO;2-6).
- Tice, Colin M. 2001. "Selecting the Right Compounds for Screening: Does Lipinski's Rule of 5 for Pharmaceuticals Apply to Agrochemicals?" *Pest Management Science* 57 (1): 3–16. [https://doi.org/10.1002/1526-4998\(200101\)57:1<3::AID-PS269>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/1526-4998(200101)57:1<3::AID-PS269>3.0.CO;2-6).
- Vadas, Oscar, John E. Burke, Xuxiao Zhang, Alex Berndt, and Roger L. Williams. 2011. "Structural Basis for Activation and Inhibition of Class I Phosphoinositide 3-Kinases." *Science Signaling* 4 (195). <https://doi.org/10.1126/scisignal.2002165>.
- Vogelstein, Bert, and Kenneth W Kinzler. 2004. "Cancer Genes and the Pathways They Control." *Nature Medicine* 10 (8): 789–99. <https://doi.org/10.1038/nm1087>.
- Vogelstein, Bert, and Kenneth W Kinzler. 2004. "Cancer Genes and the Pathways They Control." *Nature Medicine* 10 (8): 789–99. <https://doi.org/10.1038/nm1087>.
- Walters, W Patrick. 2012. "Going Further than Lipinski's Rule in Drug Design." *Expert Opinion on Drug Discovery* 7 (2): 99–107. <https://doi.org/10.1517/17460441.2012.648612>.
- Walters, W Patrick. 2012. "Going Further than Lipinski's Rule in Drug Design." *Expert Opinion on Drug Discovery* 7 (2): 99–107. <https://doi.org/10.1517/17460441.2012.648612>.
- Yadav, Saveg, Shrish Kumar Pandey, Vinay Kumar Singh, Yugal Goel, Ajay Kumar, and Sukh Mahendra Singh. 2017. "Molecular Docking Studies of 3-Bromopyruvate and Its Derivatives to Metabolic Regulatory Enzymes: Implication in Designing of Novel Anticancer Therapeutic Strategies." *PloS One* 12 (5): e0176403. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176403>.

Chapitre 5. références bibliographiques

Yadav, Saveg, Shrish Kumar Pandey, Vinay Kumar Singh, Yugal Goel, Ajay Kumar, and Sukh Mahendra Singh. 2017. "Molecular Docking Studies of 3-Bromopyruvate and Its Derivatives to Metabolic Regulatory Enzymes: Implication in Designing of Novel Anticancer Therapeutic Strategies." *PloS One* 12 (5): e0176403.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176403>.

Yaker, Abdenour, and Jean Bernard. 1984. *Cancérologie Générale Anatomie Pathologique*. Alger: O.P.U.

Yaker, Abdenour, and Jean Bernard. 1984. *Cancérologie Générale Anatomie Pathologique*. Alger: O.P.U.

Zhang, Yiqun, Patrick Kwok-Shing Ng, Melanie Kucherlapati, Fengju Chen, Yuexin Liu, Yiu Huen Tsang, Guillermo de Velasco, et al. 2017. "A Pan-Cancer Proteogenomic Atlas of PI3K/AKT/MTOR Pathway Alterations." *Cancer Cell* 31 (6): 820-832.e3.

<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.04.013>.

Zhang, Yiqun, Patrick Kwok-Shing Ng, Melanie Kucherlapati, Fengju Chen, Yuexin Liu, Yiu Huen Tsang, Guillermo de Velasco, et al. 2017. "A Pan-Cancer Proteogenomic Atlas of PI3K/AKT/MTOR Pathway Alterations." *Cancer Cell* 31 (6): 820-832.e3.

<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.04.013>.